

PATENT COOPERATION TREATY

PCT
NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 04 May 2001 (04.05.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/EP00/07315	Applicant's or agent's file reference WO 27815
International filing date (day/month/year) 28 July 2000 (28.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 August 1999 (13.08.99)
Applicant WIELAND, Heinrich et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

17 January 2001 (17.01.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Claudio Borton
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LESON, Thomas, Johannes, Alois
Bavariaring 4
D-80336 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 April 2001 (17.04.01)	
Applicant's or agent's file reference WO 27815	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP00/07315	International filing date (day/month/year) 28 July 2000 (28.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address SCHMIDT, Alfred Leinpfad 2 D-22301 Hamburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address SCHMIDT, Alfred Siebenschön 17 22529 Hamburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

\

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year)
22 February 2001 (22.02.01)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LESON, Thomas, Johannes, Alois
Bavariaring 4
D-80336 München
ALLEMAGNE
ALTE NIEUWE
ENGEGANGEN
Patentanwälte

- 2. März 2001

TIEDTKE · BÜHLING · KINNE
& PARTNER (GbR)

Applicant's or agent's file reference
WO 27815

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP00/07315

International filing date (day/month/year)
28 July 2000 (28.07.00)

Priority date (day/month/year)
13 August 1999 (13.08.99)

Applicant

WIELAND, Heinrich et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EE,EP,ES,
FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,
MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the
applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
22 February 2001 (22.02.01) under No. WO 01/12206

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



10/049968

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/012206 A3

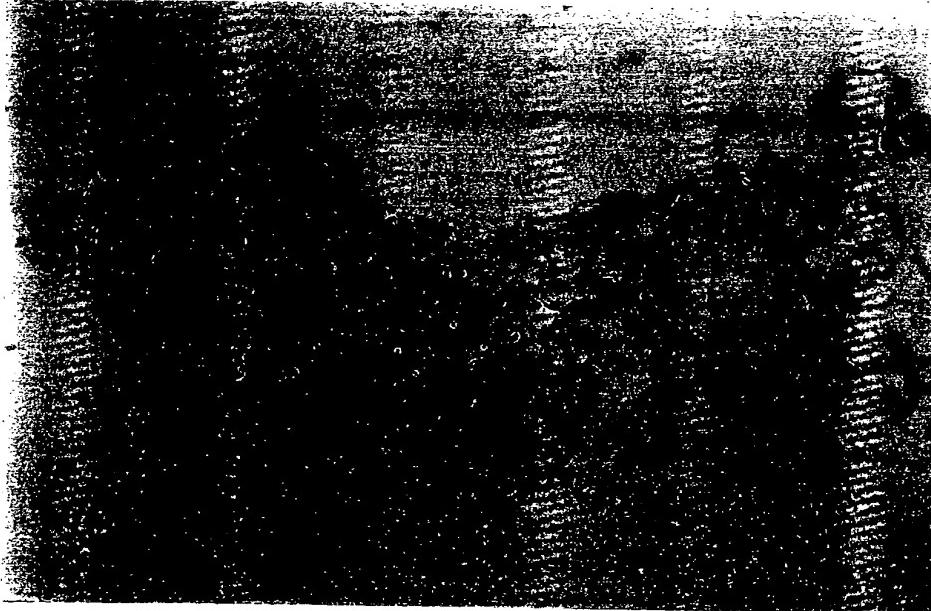
PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61P 17/00**, 13, D-79221 St. Peter (DE). SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Sievenschön 17, 22529 Hamburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07315
- (22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juli 2000 (28.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 38 421.5 13. August 1999 (13.08.1999) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In Der Wiehre
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SOY-GLYCINE EXTRACTS AND AROMATASE INHIBITORS FOR POSITIVELY INFLUENCING COLLAGEN

(54) Bezeichnung: SOJA-GLYCINE EXTRACTEN UND AROMATASE-HEMENDERN ZUR POSITIVEN BEEINFLUSSUNG VON KOLLAGEN



WO 01/012206 A3

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of a substance and/or substances or a composition containing said substance and/or substances, whereby said substance and/or substances inhibit(s) the formation and/or the effect of estrogen to stabilize, multiply and/or restore collagen. The appropriate substances are aromatase inhibitors and/or anti-estrogens. Optionally, 5-alpha-reductase inhibitors are also used.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



europeisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

-- mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

1. August 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt die Verwendung einer Substanz und/oder von Substanzen bzw. einer diese Substanz und/oder Substanzen enthaltenden Zusammensetzung, wobei diese Substanz und/oder diese Substanzen die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw. hemmen, zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen. Als geeignete Substanzen dienen insbesondere Aromatase-Inhibitoren und/oder Anti-Östrogene, ggf. unter zusätzlicher Verwendung von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/07315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P17/00 A61P19/10 A61P9/10 A61P13/12 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 62480 A (BONTE FREDERIC ;DUMAS MARC (FR); PERRIER PIERRE (FR); DIOR CHRISTI) 9 December 1999 (1999-12-09) page 1, line 1 - line 30 page 15, paragraph 2 page 2, line 19 - line 28 ---	1-14,23, 24
P,X	WO 99 62459 A (NUTRAMAX LAB INC) 9 December 1999 (1999-12-09) page 7, line 8 page 15, paragraph 2 ---	1-14,23, 24
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2001

Date of mailing of the international search report

09.10.01

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/07315

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMAB 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORITA, KYOKO ET AL: "Effect of soybean isoflavone on bone metabolism" retrieved from STN Database accession no. 133:16833 XP002161790 abstract & DAIIZU TANPAKUSHITSU KENKYU (1999), 2, 76-82, ---	1-14
X	EP 0 776 661 A (ORION YHTYMAE OY ;NIPPON KAYAKU KK (JP)) 4 June 1997 (1997-06-04) page 2, paragraph 1 - paragraph 2 claims 1,2,4,6,8,18 ---	1,2,6-8, 11-14,24
X	DE 33 38 212 A (SCHERING AG) 25 April 1985 (1985-04-25) page 6, line 1 - line 20 page 4, paragraph 2 ---	1-8,11, 13-15,24
X	WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD ;MESSENGER ANDREW GUY (GB)) 21 March 1996 (1996-03-21) page 9, line 1 - line 8 page 2, paragraph 1 page 13, line 17 -page 14, line 20 page 18, paragraph 4 claims 1,26 ---	1-8,11, 12,14, 20,24
X	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9 October 1997 (1997-10-09) page 7, paragraph 3 page 9, paragraph 1 claims 1,6,10 ---	1-14,21, 23,24
X	WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24 January 1991 (1991-01-24) claims 1,109-116 ---	24-26
X	WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29 October 1992 (1992-10-29) claims 1,8 ---	24-26
P,X	US 5 972 921 A (HALONEN KAIJA ET AL) 26 October 1999 (1999-10-26) column 5, line 20 - line 33 column 6, line 32 - line 48 ---	1-3,14, 18,23,24
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/07315

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 906 987 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25 May 1999 (1999-05-25) , sentence 49 - sentence 56 column 9, line 19 - line 38 claims 1,16,19 ----	1-3,6, 14-17,24
X	US 5 280 035 A (BOHLMANN ROLF ET AL) 18 January 1994 (1994-01-18) column 3, line 63 - line 68 column 6, line 25 - line 35 claims 10,12 ----	1-3,6, 14,15,24
X	EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29 November 1995 (1995-11-29) page 3, line 11 - line 43 ----	1-3,6, 14,19,24
X	US 5 494 899 A (KINCADE PAUL W ET AL) 27 February 1996 (1996-02-27) claims 1,8 column 2, line 6 - line 20 ----	1-3,6, 11-14, 16,23,24
X	THESEN: "formestane, a new aromatase inhibitor" PHARM. ZTG., vol. 141, no. 26, 1996, pages 32-40, XP000986872 page 32, column 2, paragraph 2 page 36, column 3, paragraph 2 -page 37, column 1, paragraph 1 ----	1-3,6, 11-14, 20,23,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP00/07315

International Research Report

Box 1

1. Although claims 1-23 refer to a method for the treatment of the human/animal body, the research was carried out and based on the given effects of the compound/composition.

2. See supplemental sheet FURTHER MATTERS PCT/ISA/210

Box 2

See supplemental sheet

As a result of the provisional examination according to PCT Article 40.2(e) no additional fees are to be refunded.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP00/07315

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Relevant patent claims 1-26 relate to a product/ a compound/ a therapeutic application each characterised by a desired pharmacological profile, namely activity as an inhibitor of the effects of oestrogen, as aromatase inhibitors and as 5-alpha reductase inhibitors for the restoration of collagen. For this reason the patent claims comprise all those methods, which exhibit this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such products etc. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the method in terms of the desired effect. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at those sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above sense, namely those sections relating to the products defined in claim 4 and in examples 1 and 5.

Claims fully searched: None

Claims not fully searched: 1-26

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP00/07315

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

The international search authority has established that this international application contains multiple inventions, as follows:

1. Claims: 1-14, 23 (partly), 15, 17

Use of aromatase inhibitors for the treatment of coronary and cerebral infarct and atherosclerosis.

2. Claims: 1-14, 23 (partly), 16

Use of aromatase inhibitors for the treatment of osteoporosis.

3. Claims: 1-14, 23 (partly), 18

Use of aromatase inhibitors for the treatment of urinary incontinence.

4. Claims: 1-14, 23 (partly), 19

Use of aromatase inhibitors for the treatment of excessive glucocorticoid production..

5. Claims: 1-14, 23 (partly), 20-22

Use of aromatase inhibitors for the cosmetic treatment of hair and skin.

6. Claims: 1-14, 23 (partly), 15, 17

Use of anti-oestrogens for the treatment of coronary and cerebral infarct and atherosclerosis.

7. Claims: 1-14, 23 (partly), 16

Use of anti-oestrogens for the treatment of osteoporosis.

8. Claims: 1-14, 23 (partly), 18

Use of anti-oestrogens for the treatment of urinary incontinence.

9. Claims: 1-14, 23 (partly), 19

Use of anti-oestrogens for the treatment of excessive glucocorticoid production..

10. Claims: 1-14, 23 (partly), 24-26

Use of anti-oestrogens for the cosmetic treatment of hair and skin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/07315

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9962480	A	09-12-1999		FR 2779058 A1 EP 1079797 A2 WO 9962480 A2	03-12-1999 07-03-2001 09-12-1999
WO 9962459	A	09-12-1999		AU 4411599 A EP 1083929 A2 WO 9962459 A2	20-12-1999 21-03-2001 09-12-1999
EP 0776661	A	04-06-1997		EP 0776661 A1 AT 177008 T AU 5286693 A CA 2148006 A1 CN 1100930 A ,B DE 69323759 D1 DE 69323759 T2 DK 667768 T3 EP 0667768 A1 ES 2128441 T3 GR 3029682 T3 WO 9409764 A1 JP 6206831 A NO 951596 A US 6184253 B1 US 5886049 A	04-06-1997 15-03-1999 24-05-1994 11-05-1994 05-04-1995 08-04-1999 22-07-1999 27-09-1999 23-08-1995 16-05-1999 30-06-1999 11-05-1994 26-07-1994 26-04-1995 06-02-2001 23-03-1999
DE 3338212	A	25-04-1985		DE 3338212 A1	25-04-1985
WO 9608231	A	21-03-1996		AT 197889 T AU 705118 B2 AU 3525395 A CA 2200085 A1 DE 69519582 D1 EP 0777458 A1 WO 9608231 A1 GB 2295088 A ,B JP 10508828 T NZ 292940 A US 6020327 A	15-12-2000 13-05-1999 29-03-1996 21-03-1996 11-01-2001 11-06-1997 21-03-1996 22-05-1996 02-09-1998 23-12-1998 01-02-2000
WO 9736570	A	09-10-1997		AT 200978 T AU 1793397 A DE 59703511 D1 WO 9736570 A1 EP 0907351 A1 ES 2156361 T3 JP 2001500841 T US 5945109 A	15-05-2001 22-10-1997 13-06-2001 09-10-1997 14-04-1999 16-06-2001 23-01-2001 31-08-1999
WO 9100731	A	24-01-1991		AT 177949 T AU 5217493 A AU 643445 B2 CA 2062973 A1 WO 9100731 A1 DE 69033020 D1 DE 69033020 T2 DK 480950 T3 EP 0480950 A1 EP 0857487 A2	15-04-1999 10-02-1994 18-11-1993 08-01-1991 24-01-1991 29-04-1999 05-08-1999 11-10-1999 22-04-1992 12-08-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II Application No
PCT/EP 00/07315

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9100731	A		EP 0943328 A2 ES 2133270 T3 HU 60138 A2 IE 902459 A1 IL 94990 A JP 4506798 T NZ 234414 A US 5595985 A US 5817649 A ZA 9005312 A	22-09-1999 16-09-1999 28-08-1992 13-02-1991 10-01-1997 26-11-1992 28-05-1999 21-01-1997 06-10-1998 26-02-1992
WO 9218132	A	29-10-1992	AU 1893492 A IE 921239 A1 PT 100388 A WO 9218132 A1 ZA 9202810 A	17-11-1992 21-10-1992 30-07-1993 29-10-1992 25-11-1992
US 5972921	A	26-10-1999	AU 1489799 A BR 9813534 A CN 1281361 T EP 1043993 A2 WO 9930708 A2 HU 0100762 A2 NO 20002960 A PL 341653 A1	05-07-1999 14-11-2000 24-01-2001 18-10-2000 24-06-1999 28-08-2001 14-08-2000 23-04-2001
US 5906987	A	25-05-1999	AU 6693898 A WO 9840075 A1	29-09-1998 17-09-1998
US 5280035	A	18-01-1994	DE 3926365 A1 US 5411982 A AT 122662 T AU 634266 B2 AU 6019490 A CA 2022682 A1 CN 1049157 A ,B DD 296917 A5 WO 9101975 A1 DE 59009084 D1 DK 411735 T3 EP 0411735 A1 ES 2074530 T3 FI 970166 A HU 59911 A2 HU 217126 B IE 902843 A1 IL 95279 A JP 5501104 T NO 301115 B1 NO 964916 A PT 94884 A ,B US 5135937 A ZA 9006150 A	07-02-1991 02-05-1995 15-06-1995 18-02-1993 07-02-1991 05-02-1991 13-02-1991 19-12-1991 21-02-1991 22-06-1995 16-10-1995 06-02-1991 16-09-1995 15-01-1997 28-07-1992 29-11-1999 27-02-1991 30-03-1995 04-03-1993 15-09-1997 03-02-1992 18-04-1991 04-08-1992 29-05-1991
EP 0684235	A	29-11-1995	AU 682947 B2 AU 2033295 A CA 2150326 A1 EP 0684235 A1	23-10-1997 07-12-1995 28-11-1995 29-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 00/07315

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0684235	A		JP 8041032 A US 5587392 A	13-02-1996 24-12-1996
US 5494899	A	27-02-1996	WO 9422451 A1 US 5554595 A	13-10-1994 10-09-1996

67

4.

6

7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

als Aktenzeichen

PCT/EP 00/07315

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61P17/00 A61P19/10 A61P9/10 A61P13/12 A61K31/565

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 99 62480 A (BONTE FREDERIC ;DUMAS MARC (FR); PERRIER PIERRE (FR); DIOR CHRISTI) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 1, Zeile 1 – Zeile 30 Seite 15, Absatz 2 Seite 2, Zeile 19 – Zeile 28 ---	1-14,23, 24
P, X	WO 99 62459 A (NUTRAMAX LAB INC) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 7, Zeile 8 Seite 15, Absatz 2 ---	1-14,23, 24
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. September 2001	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMAB 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORITA, KYOKO ET AL: "Effect of soybean isoflavone on bone metabolism" retrieved from STN Database accession no. 133:16833 XP002161790 Zusammenfassung & DAIZU TANPAKUSHITSU KENKYU (1999), 2, 76-82, ---	1-14
X	EP 0 776 661 A (ORION YHTYMAE OY ;NIPPON KAYAKU KK (JP)) 4. Juni 1997 (1997-06-04) Seite 2, Absatz 1 - Absatz 2 Ansprüche 1,2,4,6,8,18 ---	1,2,6-8, 11-14,24
X	DE 33 38 212 A (SCHERING AG) 25. April 1985 (1985-04-25) Seite 6, Zeile 1 - Zeile 20 Seite 4, Absatz 2 ---	1-8,11, 13-15,24
X	WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD ;MESSENGER ANDREW GUY (GB)) 21. März 1996 (1996-03-21) Seite 9, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 2, Absatz 1 Seite 13, Zeile 17 -Seite 14, Zeile 20 Seite 18, Absatz 4 Ansprüche 1,26 ---	1-8,11, 12,14, 20,24
X	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9. Oktober 1997 (1997-10-09) Seite 7, Absatz 3 Seite 9, Absatz 1 Ansprüche 1,6,10 ---	1-14,21, 23,24
X	WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Ansprüche 1,109-116 ---	24-26
X	WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29. Oktober 1992 (1992-10-29) Ansprüche 1,8 ---	24-26
P,X	US 5 972 921 A (HALONEN KAIJA ET AL) 26. Oktober 1999 (1999-10-26) Spalte 5, Zeile 20 - Zeile 33 Spalte 6, Zeile 32 - Zeile 48 ---	1-3,14, 18,23,24
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

z Aktenzeichen
PCT/EP 00/07315

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 906 987 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25. Mai 1999 (1999-05-25) , Satz 49 - Satz 56 Spalte 9, Zeile 19 - Zeile 38 Ansprüche 1,16,19 ----	1-3,6, 14-17,24
X	US 5 280 035 A (BOHLMANN ROLF ET AL) 18. Januar 1994 (1994-01-18) Spalte 3, Zeile 63 - Zeile 68 Spalte 6, Zeile 25 - Zeile 35 Ansprüche 10,12 ----	1-3,6, 14,15,24
X	EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29. November 1995 (1995-11-29) Seite 3, Zeile 11 - Zeile 43 ----	1-3,6, 14,19,24
X	US 5 494 899 A (KINCADE PAUL W ET AL) 27. Februar 1996 (1996-02-27) Ansprüche 1,8 Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 20 ----	1-3,6, 11-14, 16,23,24
X	THESEN: "formestane, a new aromatase inhibitor" PHARM. ZTG., Bd. 141, Nr. 26, 1996, Seiten 32-40, XP000986872 Seite 32, Spalte 2, Absatz 2 Seite 36, Spalte 3, Absatz 2 -Seite 37, Spalte 1, Absatz 1 ----	1-3,6, 11-14, 20,23,24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/07315

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1-23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung gemäss Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatte.

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgt ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
0 Fortsetzung von Feld I.2	
<p>Die geltenden Patentansprüche 1-26 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung/eine therapeutische Verwendung, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als Hemmer der Wirkung von Östrogenen, als Aromatase-Inhibitoren, als 5-alpha reduktase-Inhibitoren, zur Restaurierung von Kollagen.</p> <p>Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, Krankheiten, u.s.w. die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche für die erste Erfindung über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte festgelegten in der Ansprüche 4 und in Beispiele 1 und 5.</p> <p>Ansprüche völlig gesucht: keine. Ansprüche nicht völlig gesucht: 1-26.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),15,17

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.

2. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),16

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Osteoporose.

3. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),18

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Harninkontinenz.

4. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),19

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von übermassiger Glukokortikoidbildung.

5. Ansprüche: 1-14,23-26 (teilweise),20-22

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur kosmetischen Behandlung der Haar und der Haut.

6. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),15,17

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.

7. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),16

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Osteoporose.

8. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),18

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Harninkontinenz.

9. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),19

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

übermassiger Glukokortikoidbildung.

10. Ansprüche: 1-14, 20-23 (teilweise), 24-26

Verwendung von Anti-Estrogenen zur kosmetischen Behandlung
der Haut und der Haar.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In Aktenzeichen

PCT/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9962480	A	09-12-1999		FR 2779058 A1 EP 1079797 A2 WO 9962480 A2		03-12-1999 07-03-2001 09-12-1999
WO 9962459	A	09-12-1999		AU 4411599 A EP 1083929 A2 WO 9962459 A2		20-12-1999 21-03-2001 09-12-1999
EP 0776661	A	04-06-1997		EP 0776661 A1 AT 177008 T AU 5286693 A CA 2148006 A1 CN 1100930 A ,B DE 69323759 D1 DE 69323759 T2 DK 667768 T3 EP 0667768 A1 ES 2128441 T3 GR 3029682 T3 WO 9409764 A1 JP 6206831 A NO 951596 A US 6184253 B1 US 5886049 A		04-06-1997 15-03-1999 24-05-1994 11-05-1994 05-04-1995 08-04-1999 22-07-1999 27-09-1999 23-08-1995 16-05-1999 30-06-1999 11-05-1994 26-07-1994 26-04-1995 06-02-2001 23-03-1999
DE 3338212	A	25-04-1985		DE 3338212 A1		25-04-1985
WO 9608231	A	21-03-1996		AT 197889 T AU 705118 B2 AU 3525395 A CA 2200085 A1 DE 69519582 D1 EP 0777458 A1 WO 9608231 A1 GB 2295088 A ,B JP 10508828 T NZ 292940 A US 6020327 A		15-12-2000 13-05-1999 29-03-1996 21-03-1996 11-01-2001 11-06-1997 21-03-1996 22-05-1996 02-09-1998 23-12-1998 01-02-2000
WO 9736570	A	09-10-1997		AT 200978 T AU 1793397 A DE 59703511 D1 WO 9736570 A1 EP 0907351 A1 ES 2156361 T3 JP 2001500841 T US 5945109 A		15-05-2001 22-10-1997 13-06-2001 09-10-1997 14-04-1999 16-06-2001 23-01-2001 31-08-1999
WO 9100731	A	24-01-1991		AT 177949 T AU 5217493 A AU 643445 B2 CA 2062973 A1 WO 9100731 A1 DE 69033020 D1 DE 69033020 T2 DK 480950 T3 EP 0480950 A1 EP 0857487 A2		15-04-1999 10-02-1994 18-11-1993 08-01-1991 24-01-1991 29-04-1999 05-08-1999 11-10-1999 22-04-1992 12-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

s Aktenzeichen
PCT/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9100731	A	EP ES HU IE IL JP NZ US US ZA	0943328 A2 2133270 T3 60138 A2 902459 A1 94990 A 4506798 T 234414 A 5595985 A 5817649 A 9005312 A	22-09-1999 16-09-1999 28-08-1992 13-02-1991 10-01-1997 26-11-1992 28-05-1999 21-01-1997 06-10-1998 26-02-1992
WO 9218132	A 29-10-1992	AU IE PT WO ZA	1893492 A 921239 A1 100388 A 9218132 A1 9202810 A	17-11-1992 21-10-1992 30-07-1993 29-10-1992 25-11-1992
US 5972921	A 26-10-1999	AU BR CN EP WO HU NO PL	1489799 A 9813534 A 1281361 T 1043993 A2 9930708 A2 0100762 A2 20002960 A 341653 A1	05-07-1999 14-11-2000 24-01-2001 18-10-2000 24-06-1999 28-08-2001 14-08-2000 23-04-2001
US 5906987	A 25-05-1999	AU WO	6693898 A 9840075 A1	29-09-1998 17-09-1998
US 5280035	A 18-01-1994	DE US AT AU AU CA CN DD WO DE DK EP ES FI HU HU IE IL JP NO NO PT US ZA	3926365 A1 5411982 A 122662 T 634266 B2 6019490 A 2022682 A1 1049157 A ,B 296917 A5 9101975 A1 59009084 D1 411735 T3 0411735 A1 2074530 T3 970166 A 59911 A2 217126 B 902843 A1 95279 A 5501104 T 301115 B1 964916 A 94884 A ,B 5135937 A 9006150 A	07-02-1991 02-05-1995 15-06-1995 18-02-1993 07-02-1991 05-02-1991 13-02-1991 19-12-1991 21-02-1991 22-06-1995 16-10-1995 06-02-1991 16-09-1995 15-01-1997 28-07-1992 29-11-1999 27-02-1991 30-03-1995 04-03-1993 15-09-1997 03-02-1992 18-04-1991 04-08-1992 29-05-1991
EP 0684235	A 29-11-1995	AU AU CA EP	682947 B2 2033295 A 2150326 A1 0684235 A1	23-10-1997 07-12-1995 28-11-1995 29-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In s Aktenzeichen
PCT/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0684235	A		JP 8041032 A US 5587392 A	13-02-1996 24-12-1996
US 5494899	A	27-02-1996	WO 9422451 A1 US 5554595 A	13-10-1994 10-09-1996

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12206 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/00**

13, D-79221 St. Peter (DE). SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Leinpfad 2, D-22301 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07315

(74) Anwälte: LESON, Thomas, Johannes, Alois usw.; Bavariaring 4, D-80336 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juli 2000 (28.07.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

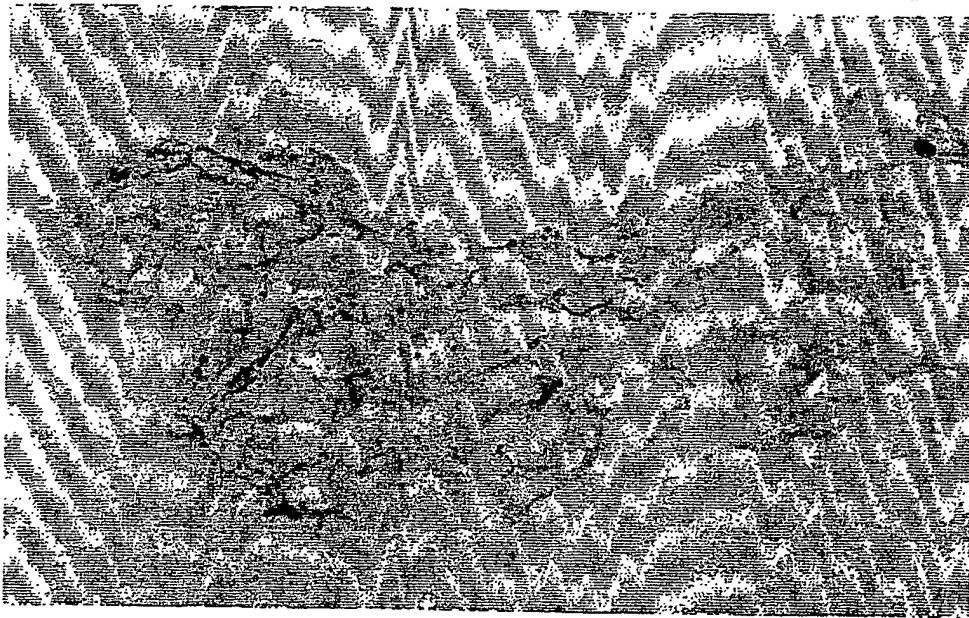
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 38 421.5 13. August 1999 (13.08.1999) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTANCES AND AGENTS FOR POSITIVELY INFLUENCING COLLAGEN

(54) Bezeichnung: SUBSTANZEN UND MITTEL ZUR POSITIVEN BEEINFLUSSUNG VON KOLLAGEN



WO 01/12206 A2

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of a substance and/or substances or a composition containing said substance and/or substances, whereby said substance and/or substances inhibit(s) the formation and/or the effect of estrogen to stabilize, multiply and/or restore collagen. The appropriate substances are aromatase inhibitors and/or anti-estrogens. Optionally, 5-alpha-reductase inhibitors are also used.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



europeisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("*Guidance Notes on Codes and Abbreviations*") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt die Verwendung einer Substanz und/oder von Substanzen bzw. einer diese Substanz und/oder Substanzen enthaltenden Zusammensetzung, wobei diese Substanz und/oder diese Substanzen die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw. hemmen, zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen. Als geeignete Substanzen dienen insbesondere Aromatase-Inhibitoren und/oder Anti-Östrogene, ggf. unter zusätzlicher Verwendung von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren.

SUBSTANZEN UND MITTEL ZUR POSITIVEN BEEINFLUSSUNG VON
KOLLAGEN

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft den Einsatz von Substanzen und Mitteln, die die peripher-lokale, gewebe- bzw. organzellspezifische Bildung von Sexualhormonen günstig

10 beeinflussen, und die damit im Zusammenhang stehenden therapeutischen bzw. prophylaktischen Anwendungen. Die Erfindung betrifft insbesondere den Einsatz solcher Substanzen und Mitteln zur positiven Beeinflussung des Kollagens. Hierfür kommen Applikationen für Kollagen-haltige
15 Körperpartien in Betracht, wie Haut, Sehnen, Fascien, Bänder, Knorpel, Knochen, Zahnbein, Arterien und Venen, Harngefäße und andere Gefäßwände. Daraus folgen überaus nützliche Möglichkeiten für die Prophylaxe und Therapie verschiedener Erkrankungen. "Positive Beeinflussung" im Sinne der Erfindung
20 bedeutet vor allem eine Stabilisierung, Vermehrung und/oder Restaurierung des Kollagens bzw. der Kollagenfasern.

Zum Hintergrund der Erfindung wird nachfolgend der Zusammenhang der peripher-lokalen, gewebe- bzw. organzellspezifischen Bildung von Sexualhormonen beschrieben.
25

Testosteron gilt als Inbegriff des männlichen Geschlechtshormons. Seine Wirkungen werden über den sogenannten Androgenrezeptor vermittelt. Wie alle
30 Steroidhormone wirkt Testosteron zusammen mit seinem Rezeptor als Transkriptionsfaktor (Roy 1995), der die Transkription reguliert. Androgenrezeptoren verändern nach Bindung des Androgens ihre Struktur und bewegen sich in den Zellkern zu entsprechenden Genen, derer Expression durch Androgene
35 beeinflusst wird. Testosteron selbst bindet sich nicht

- 2 -

besonders gut an den Androgenrezeptor, sondern muss hierfür erst innerhalb der Zelle leicht chemisch modifiziert werden.

Das Enzym 5-alpha-Reduktase entfernt die einzige Doppelbindung im Steroidhormonmolekül und es entsteht

- 5 Dihydrotestosteron (DHT), das eine zehnfach höhere Affinität zum Androgenrezeptor besitzt als Testosteron (Grino, 1990). Dihydrotestosteron kann auch aus 5 alpha-Dihydroandrostandion entstehen, das seinerseits mit Hilfe der 5 alpha-Reduktase aus Androstendion entstanden ist. Dieser Weg überwiegt z.B.
10 in der Genitalhaut von Mann und Frau bei weitem (Stanczyk 1990).

Diese erst im Zielorgan, d.h. peripher stattfindende Umwandlung verstärkt also die Testosteronwirkung erheblich.

- 15 In der Haut besteht sie zum Beispiel in der Förderung des Haarwuchses (außer auf der Kopfhaut) und in der Steigerung der Aktivität der Talgdrüsen. Nur Zellen, die sowohl die 5-alpha-Reduktase-Aktivität als auch Androgenrezeptoren besitzen, lassen sich durch Testosteron in physiologischen
20 Mengen entsprechend stimulieren. Das Testosteron stammt überwiegend aus den Hoden und zu einem kleinen Teil auch aus der Nebennierenrinde. Der Testosteronspiegel beträgt beim Mann 280 bis 1100 Nanogramm/ Milliliter, bei der Frau 15 bis 70 Nanogramm/ Milliliter (Östradiol: bis zu 0,45
25 Nanogramm/Milliliter).

- Nicht nur für das Dihydrotestosteron, sondern auch für das Testosteron selbst existiert ein intrazellulärer peripherer Syntheseweg (Labrie 1995). Das dort gebildete Testosteron
30 gelangt aber kaum in den Blutstrom, sondern übt seine Wirkung innerhalb der Zelle, in der es entstanden ist nach Umwandlung in DHT in derselben Zelle aus. Der Vorläufer des peripher gebildeten Testosterons wird von der Nebennierenrinde an das Blut abgegeben. Hierbei handelt es sich um das
35 Dehydroepiandrosteron (DHEA), das im Blut in mikromolaren

- 3 -

Konzentrationen vorhanden ist. Dehydroepiandrosteron wird innerhalb der Zelle, in die es auf einfache Weise durch simple Diffusion durch die Zellmembran hindurch eingedrungen ist, in ein anderes Molekül umgewandelt. Dabei wird die 3-
5 beta Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe umgewandelt und die Doppelbindung des Rings B wird in den Ring A transferiert (3-Betahydroxysteroid-Dehydrogenase/Isomerase, 3-beta HSD). Dabei entsteht Androstendion, von dem es zum Testosteron nur ein kleiner Schritt ist (Umwandlung der Ketogruppe an C-17 in
10 eine Hydroxylgruppe mit der 17-Betahydroxysteroid-Dehydrogenase). Dieses Testosteron wird dann innerhalb derselben oder anderer Zellen in das potente Androgen DHT umgewandelt. Zellen, die die obengenannten zwei Enzyme besitzen, können sich also ihr Testosteron aus einem in
15 relativ hoher Konzentration im Blut vorkommenden Vorläufer, dem Dehydroepiandrosteron selbst herstellen, es selbst weiter verarbeiten oder an die Umgebung abgeben, wo es auf Zellen treffen kann, die 5-alpha-Reduktase besitzen und damit DHT bilden können.

20 Das Ausmaß der Umwandlung von DHEA in Androstendion in peripheren Geweben hängt zum einen vom DHEA-Spiegel, zum anderen aber auch von der Aktivität der 3-beta HSD ab. Letztere wird sehr wahrscheinlich nicht nur im Hoden, sondern
25 auch in peripheren Geweben, die die entsprechenden Rezeptoren besitzen, vom luteotropen Hormon (LH) stimuliert (Venencie 1999).

Bestimmte Strukturen im Gehirn können die Testosteron-
30 konzentration fühlen. Wenn sie diese als zu gering empfinden, ergeht an die Hypophyse der Befehl, vermehrt LH auszuschütten. Dadurch wird dann auch die Androstendion- bzw. Testosteronbildung in entsprechenden peripheren Geweben wie z.B. der Haut stimuliert. Bei Vorhandensein von 5-alpha-
35 Reduktase stellen sich dann vermehrt die Androgeneffekte ein.

- 4 -

Bei Frauen wird vom Gehirn statt der Konzentration der Androgene die der Östrogene gemessen. Eine Verminderung derselben führt in den entsprechend ausgestatteten Geweben ebenfalls über LH-Ausschüttung zu einer Steigerung der peripheren Umwandlung von DHEA in Androstendion. Außer in Testosteron kann Androstendion auch in Östron umgewandelt werden. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die Aromatase, die nicht ganz so weit verbreitet ist wie das testosteronbildende Enzym, die 17-beta-HSD. Sie kommt ebenfalls in der Haut vor (Thiboutot, 1998, Theintz, 1989, Milewich 1988, Svenstrup 1990, Milevich 1990, Dijkstra 1987), aber auch in anderen gewebe- bzw. organspezifischen Zellen. Östron ist ein nur schwach wirksames Östrogen und muss zur vollen Entfaltung seiner Wirkung so wie das Testosteron erst in der Zielzelle zum wirksamen Hormon umgewandelt werden. Dies erledigt die 17-beta-HSD, die Östron in das wesentlich wirksamere Östradiol umwandelt. Der Wirkmechanismus des Östradiols auf zellulärer Ebene entspricht dem des DHT. Es wirkt über intrazelluläre Hormonrezeptoren, die als Transkriptionsfaktoren selektiv die entsprechenden Gene aktivieren. Östradiol kann aber auch intrazellulär aus Androstendion nicht nur über Östron, sondern auch über Testosteron entstehen, das ebenfalls von der Aromatase in ein Östrogen umgewandelt werden kann. Diesmal direkt in das wirksame Östrogen, das Östradiol. Testosteron kann also innerhalb bestimmter Zielzellen mit Hilfe jeweils eines einzigen enzymatisch katalysierten Schrittes in ein hochwirksames Androgen oder ein hochwirksames Östrogen umgewandelt werden, je nachdem welches Enzym aktiver ist. Um also in peripheren Geweben über Hormonwirkungen von Östrogenen oder Androgenen zu verfügen, benötigt der Organismus weder Eierstöcke noch Hoden, sondern nur eine Nebennierenrinde (Labrie 1995, Labrie 1997). Daher können sowohl Männer als auch Frauen in entsprechenden Geweben sowohl Östradiol als auch Testosteron herstellen. Da die

- 5 -

Bildung der hochwirksamen Hormone und ihre Wirkungen in derselben Zelle stattfinden können, spricht man von "Intrakrinologie" (Labrie 1991).

- 5 Da die Aromatase weniger ubiquitär verteilt ist als die 17-betaHSD, kann es vorkommen, dass die zu aromatisierenden Steroide innerhalb anderer Zellen hergestellt wurden als Östron oder Östradiol. So sind im Eierstock die Thekazellen auf die Herstellung von androgenen Östrogenvorläufern spezialisiert und Östradiol wird aus diesen in den benachbarten Granulosazellen hergestellt (Tamaoka 1987, Roberts 1990). Dies ist durchaus sinnvoll, weil dann nur die Zellen, deren Zunahme mit dem Follikelwachstum verknüpft ist, Östradiol in das Blut sezernieren, dessen Konzentration dem Gehirn die Größe des Follikels mitteilt. Ab einer bestimmten Östradiolkonzentration im Blut kommt es dann zum Eisprung. Dieser wird durch einen plötzlichen Anstieg der FSH Konzentration im Blut ausgelöst, der durch das Überschreiten einer bestimmten Grenzkonzentration des Östradiols im Blut bewirkt wird. Die direkte Herstellung von Östrogenen aus DHEA findet in hohem Maße während der Schwangerschaft in der Plazenta statt. Der wesentliche Vorläufer ist die sulfatierte Form, das DHEA-S. DHEA-S stammt nicht aus der Nebennierenrinde der Schwangeren, sondern aus der des Feten (Gips 1980). Wenn die Anlieferung bzw. die Umwandlung nicht funktionieren, kommt es zu einer diagnostisch aussagekräftigen Verminderung bestimmter Abbauprodukte der Östrogene (17 Ketosteroide) im Urin. Wenn die DHEA freisetzende Sulfatase fehlt (angeborene Ichthyose, kommt nur bei Jungen vor), kommt es im Blut der Mutter nicht zu einem Anstieg der Östrogenkonzentration. Die extragonadale Sexualhormonbildung in der Haut spielt anscheinend schon beim Feten eine Rolle. Eine weitere Bedingung, bei der es trotz kaum vorhandener Östrogene im mütterlichen Blut dennoch zu einer normalen Spontangeburt kommt, ist der angeborene Mangel

- 6 -

an Aromatase. Die Plazenta wandelt die Androgene nicht mehr in Östrogene um, und es wächst der Mutter sogar ein Schnurrbart. Dies mag auf der Stimulierung der extragonadalalen Sexualhormonbildung in der Haut der Mutter beruhen, die vom 5 humanen Choriongonadotropin (hCG) ausgeht. Diese gesteigerte Bildung ist wohl dafür verantwortlich, dass an den Stellen, an denen zu einer normalen Geburt Östradiol benötigt wird, diese aus den Vorläufern auch gebildet wird. Die vorwiegend von der Plazenta gebildeten Östrogene sind biologisch recht 10 unwirksam. Ihre gesteigerte Bildung beruht wohl sowohl auf der hohen Konzentration der fetalen Vorläufer im Nabelschnurblut als auch auf der Stimulierung der Aromatase durch das Schwangerschaftshormon hCG, dessen beta-Kette mit der des FSH nahezu identisch ist und daher auch identische 15 biologische Wirkungen ausübt. Also wird bei der schwangeren Frau die periphere Bildung von Sexualsteroiden in den Organen gesteigert, die über LH/hCG-Rezeptoren (oder möglicherweise über Rezeptoren für einen anderen Botenstoff) verfügen. Hierzu gehört sicher die Haut (Venencie 1999, You 2000).

20 Aufgabe der Erfindung ist es, die extragonadale Sexualhormonbildung günstig zu beeinflussen, um über die peripher-lokale, gewebe- bzw. organ-zellspezifische Präsenz oder Abwesenheit der Sexualhormone therapeutische Effekte zu 25 ermöglichen.

Im Rahmen der Erfindung wurde überraschender Weise gefunden, dass das Kollagen in den betreffenden, Kollagen-haltigen Körperteilen positiv beeinflusst werden kann, indem eine 30 Substanz eingesetzt wird, die die Fähigkeit zur Hemmung der Bildung und/oder der Wirkung von Östrogenen besitzt. Nach Applikation der Substanz oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung wird das Kollagen in den Kollagen-haltigen Körperteilen stabilisiert, vermehrt und/oder restauriert.

35

- 7 -

Mit diesem Ansatz geht die vorliegende Erfindung einen völlig neuen Weg. Zentraler Punkt dieses Ansatzes ist ein gezielter Eingriff in die peripher-lokale, gewebe- bzw. organzellspezifische Bildung von Sexualhormonen mittels hierfür

5 besonders geeigneter Substanzen, und zwar in erster Linie solchen, die die Bildung und/oder der Wirkung von Östrogenen hemmen. Da die Aromatase als ein Schlüsselenzym in diesem Kontext festgestellt wurde, dienen erfindungsgemäß Aromatase-Inhibitoren als besonders geeignete Substanzen zum Einsatz in 10 der vorliegenden Erfindung. Ebenfalls günstig, vor allem bei Anwendungen in der Haut, kann sich die gleichzeitige oder ergänzende Hemmung der Bildung von Dihydrotestosteron auswirken. Hierfür kommen vorzugsweise 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, aber auch alpha-Rezeptorblocker in Frage.

15

Es wurde überraschend festgestellt, dass nach Einwirkung der genannten Substanz(en) bzw. der diese Substanz(en) enthaltenden Zusammensetzung ein positiver Einfluss auf das Kollagen, insbesondere den Gehalt an Kollagenfasern, in der 20 Kollagen haltigen Körperregion wie der Haut ausgeübt wird, so dass diese Körperregion fester wird. Anhand von Biopsien wurde festgestellt, dass der Anteil an Kollagenfasern zunahm. Es wird angenommen, dass - im fundamentalen Kontrast zum natürlichen Einfluss über den Östrogen-Spiegel im Blut sowie 25 im Gegensatz zur bekannten Östrogenersatztherapie (HRT) - ein günstiger Einfluss auf das Kollagen an Ort und Stelle erzielt werden kann, wenn durch die erfindungsgemäße Applikation die lokale extragonadale Östrogenbildung und/oder die lokale Wirkung der Östrogene durch den Einsatz der speziellen 30 Substanz bzw. der diese Substanz enthaltenen Zusammensetzung gehemmt wird.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wurde festgestellt, dass negative Einflussfaktoren, die sich auf den 35 Kollagengehalt und -stabilität nachteilig auswirken können,

- 8 -

durch die Verwendung der Substanz bzw. der diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung zumindest teilweise kompensiert und somit schädigende Auswirkungen auf den menschlichen Körper abgemildert werden können. Als solche negativen

5 Einflussgrößen wurden insbesondere die gesteigerte Ausschüttung von LH, die Bildung von Vitamin D infolge Sonneneinstrahlung sowie die übermäßige Präsenz oder die Gabe von Glukokortikoiden identifiziert.

10 Aus dem vorstehend genannten Konzept der Erfindung ergeben sich bedeutende Implikationen und nützliche kosmetische und medizinische Anwendungen, die unten beispielhaft näher erläutert werden. Für die medizinischen Anwendungen können die geeigneten Substanzen zur Herstellung eines Mittels oder 15 pharmazeutischen Formulierung zusammen mit für die jeweilige Applikationsart üblichen pharmazeutisch akzeptablen Zusatzstoffen eingesetzt werden und in den therapeutischen Behandlungen angewandt werden.

20 Unter dem Begriff "Östrogene" sind alle natürlichen, weiblichen Sexualhormone mit östrogener Wirkung zu verstehen, wie Östradiol, Östron und Östrol.

Als im Hinblick auf Östrogene bildungs- und/oder wirkungshemmende Substanzen kommen gemäß der vorliegenden 25 Erfindung insbesondere zwei Klassen von Substanzen in Betracht, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Einmal sind dies Anti-Östrogene, d.h. solche Substanzen, die 30 Östrogenrezeptoren blockieren und somit als Antagonisten die Wirkung von Östrogen hemmen.

Ferner sind dies Substanzen, die lokal die extragonadale Östrogen-Bildung hemmen können. Hierfür kommen vor allem steroidale und nicht-steroidale Inhibitoren der (Cytochrom-35 p450)-Aromatase in Frage. Die Aromatase stellt das zentrale

- 9 -

Enzym dar, welches die chemische Umwandlung der aus der Nebenniere stammenden und über das Blut transportierten Vorläufer-Moleküle (wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion) in Östrogene katalysiert. Die Hemmung dieses Enzyms führt folglich zu einer lokalen *in situ*-Hemmung der Östrogen-Bildung. Aufgrund ihrer besonders vorteilhaften Wirkungsweise sind die Aromatase-Inhibitoren zum Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung bevorzugt.

- 10 Beispiele für Aromatase-Inhibitoren schließen folgende Substanzen ein:

Steroidale Aromatasehemmer:

- 15 4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan und Lentaron),
6-Methylenandrostra-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan),
10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962)
7 alpha substituierte Androstendion-Derivate
1,4,6-androstanetriene-3,17-dion (ATD)
- 20 10-Oxiran- und 10-Thiirane substituierte Androgene
10-Propargylestr-4-ene-3,17-dione
10-propargylestr-4-ene-3,17-propionate 10-(2-propynyl)-
Derivat
13-retro-Antiprogestine
- 25 14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT)
16- oder 19-substituierte Androst-4-ene
19-(Cyclopropylamino)-androst-4-en-3,17-dion
19-(Ethyldithio)-androst-4-ene-3,17-dione (ORG 30958)
19-Oxiranyl- and 19-Thiiranyl-Steroide
- 30 19-Thiomethyl- and 19-Azido-androstenedion
1-Methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (Atamestan)
2,2-Dimethyl-4-hydroxy-4-androstene-3,17-dion
3 alpha-methoxyandrost-4-ene-6,17-dione
3 beta-hydroxyandrost-4-en-6-one-Derivate
- 35 3-Deoxyandrogen-19-Oxygenierderivate von 3-oxo-17 beta-

- 10 -

- carboxamido-Steroide
4-(Phenylthio)-4-androstene-3,17-dion
4-(Thio-substituiertes)-4-androstene-3,17-dion
4-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion
5 4-Aminoandrostenedion
4-Androstene-3,6,17-trion
4-Hydroxyandrostenedion (4-OHA, CGP 32349)
4-Methoxy-4-androstene-3,17-dion
4-Oxygenierte Androst-5-en-17-one und deren 7-oxo-Derivate
10 4-Thiosubstituierte Derivate von 4-Androsten-3,17-dion
4-Thiosubstituierte-4-androsten-3,17-dion-Derivate
5 alpha-Dihydronorethindron (ein Metabolit von Norethindron)
5 alpha-reduzierte C19-Steroide
5 alpha-Androstan-17-ones mit oder ohne eine Carbonylfunktion
15 an C-3 und/oder C-6
6 alpha,7 alpha-Cyclopropanderivate von Androst-4-en
6 alpha-Fluorotestosteron
6 beta-Propynyl-substituierte Steroide
6,7-Aziridinylsteroid und verwandte Verbindungen
20 6-Alkylanaloge von delta 1,4,6-Androgenen
6-Alkylanaloge of delta 4,6-Androgenen
6-Alkyl- und 6-Arylandrost-4-en-3,17-dione
6-Alkylandrost-4-en-3,17-dione von 7 alpha- and 7
beta-arylaliphatisch-substituierten Androst-4-en-3,17-dionen
25 6-Alkylandrosta-4,6-dien-3,17-dione und deren 1,4,6-trien-
Analoga
6-Alkyl-substituierte Androgene
6-Phenylaliphatisch-substituierte C19-Steroide mit 1,4-dien-,
4,6-dien- oder 1,4,6-trien-Struktur
30 6-Bromoandrostenedion
6-Hydroximinoandrostenedion
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
6-Phenylaliphatisch-substituierte Androst-4-en-3,17-dione
35 6-substituierte Androst-4-en-Analoga

- 11 -

- 7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
7 alpha-substituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione
7 alpha-substituierte Androstenedione
7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
5 7 alpha-arylaliphatische Androsta-1,4-dien-3,17-dione
7 alpha-substituierte Androstenedione
7 substituierte 4,6-Androstadien-3,17-dione
7 substituierte Steroide
Androst-4-en-3,6-dionederivative
10 Androst-5-ene-7,17-dion 19-nor- und 5 beta,6 beta-epoxy-Derivative
A-or B-ring-substituierte Derivative von Androst-4-en-3,6,17-trion
A-ring verbrückte Steroid
15 Bromoacetoxy 4-androsten-3-one
delta 1,4,6-Androgene
delta 4,6-Androgene
epimere 6-Hydroperoxyandrostendione
estr-4-ene-3, 17-dion (MDL 18 962),
20 estr-4-ene-3,6,17-trione
Flavonoide
RU486

Nicht-steroidale Aromatasehemmer:

- 25 6-[(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl] 1-methyl-1H-benzotriazol (Vorazol),
2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)-1,3-phenylen]bis(2-methylpropionitril) (Arimidex),
30 4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril (Letrozol),
{4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-5-yl)benzonitril Monohydrochlorid (Fadrozol)
Pyridoglutethimid (Rogletimid).

- 12 -

Aminoglutethimid

1,2-Imidazolylmethylcyclopentanol-Derivative

1-[(Benzofuran-2-yl) phenylmethyl]-triazole and -tetrazole

1-[Benzofuran-2-yl] -phenylmethyl]-imidazole (substituiert)

5 1-(Benzofuran-2-ylmethyl)imidazole von N,N-disubstituierten-
5-aminopyrimidin-Derivaten

1-Imidazolyl(alkyl)-substituierte Di- and Tetrahydroquinoline

1-Pentyl-3-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2,5-dion

1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion

10 1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion und Analoge

3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione

3-cycloalkyl-substituierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-
dione

3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6- und 5-Alkylderivative

15 3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6-dion-Analoge

4-Amino-4H-1,2,4-triazol-Derivative

4-Cyclohexylanilin

Aminoglutethimid

Benzimidazol- und Imidazol-Verbindungen

20 delta 1,4-Bisnorcholadiensäure

delta 1-Testolacton

Imidazolderivative von pyrrolidonischen and piperidonischen

Imidazolyl-1,3,5-triazinen

MR 20492 and MR 20494 (zwei Indolizinonderivative)

25 Pyridyl-substituierte Indanone, Indane und Tetraline

s-Triazinderivat SEF19

Substituierte Pyridine

Testololacton

30 Andere Aromatasehemmer:

8-Bromo-cyclisches Adenosinemonophosphat

FR901537

Hexamethylmelamin-Derivat (SAE9)

35 Insulin sensitizer Troglitazone und Ketoconazole

- 13 -

Letrozole (CGS 20267)

Mefloquin

MPV-2213ad

N-n-Octanoylnornicotin und andere Nornicotinderivate

5 Org 33201

R 76713 und R 76713

Sesquiterpenlactone

SH 489

TAN-931

10 Thyroidhormone

Tobakalkaloiddervative

YM511

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren
15 Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio
Cantor, Aulendorf (DE), (1999).

Solche Aromatase-Inhibitoren sind an sich bekannt,
hauptsächlich als systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur
20 medizinisch-therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In
diesem Zusammenhang wird verwiesen auf die Übersichtsartikel
von A.M.H. Brodi in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol.
49, No. 4-6, pp. 281-287 (1994), sowie P. E. Goss und
K.M.E.H. Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12,
25 No. 11, pp. 2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-
Inhibition und der nachfolgenden Östrogenreduzierung wird auf
die in den genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren
Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.M.H. Brodi
et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp.
30 787-793 (1976), und D.A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.",
Vol. 28, pp. 788-795 (1985).
Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und
antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A-
0 575 210.

- 14 -

Es hat sich gezeigt, dass in Soja-Gycinen (INCI-Name nach dem Linné-System) Substanzen mit aromatasehemmenden Eigenschaften enthalten sind, und dass diese aus Soja-Glycinen stammenden Aromatase-Inhibitoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können. Diese aus Soja-Glycinen stammenden Aromatase-Inhibitoren können leicht erhalten werden durch Bereitstellung von "Glycine Soja" (Sojabohnenöl bzw. -extrakt oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente mit aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethoden, wie der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere mittels der HPLC.

Es hat sich ferner herausgestellt, dass sich die Aromatase-Inhibitorwirkung der Soja-Glycine steigern lässt, wenn die Soja-Glycine oxidativ behandelt werden.

Die Darstellung dieser aus Soja-Glycinen stammenden, oxidierten Form erfolgt auf einfache Weise durch Oxidation der Soja-Glycine (Sojabohnenöl bzw. -extrakt oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente mit aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethoden, wie der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere mittels der HPLC.

Die Oxidation kann auf enzymatische Weise, zum Beispiel gemäß der von Y.Fujimoto et al. in: "J. Am. Chem. Soc.", Vol. 104, pp. 4718-4720 (1982) beschriebenen Methode, oder auf chemischem Wege, wie zum Beispiel gemäß der von P.Welzel in: "Tetrahedron", Vol. 41, No. 20, pp. 4509-4517 (1985), beschriebenen Methode.

Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (*Z*-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethylamin) und Aminoglutethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate, beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen

- 15 -

sowie das 7 α -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-Analoge (ICI 182,780), zu erwähnen.

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen, deren Verfügbarkeit sowie weiterer geeigneter Anti-Östrogene, siehe 5 beispielsweise "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999).

Auch diese Anti-Östrogene sind bisher vornehmlich im Zusammenhang mit der systemisch therapeutischen Behandlung von 10 Brustkrebs beschrieben worden.

Um den Eingriff in die extragonadale, zelluläre Sexualhormonbildung oder -wirkung noch gezielter zu ermöglichen und besser abstimmen zu können, kann eine oder mehrere der oben 15 beschriebenen Substanzen zur Hemmung der Bildung und/oder Wirkung von Östrogenen mit einem weiteren Wirkprinzip derart kombiniert werden, dass zusätzlich oder gleichzeitig die Bildung und/oder die Wirkung von Dihydrotestosteron gehemmt wird. Dies geschieht durch den Einsatz eines 5-alpha- 20 Reduktase-Inhibitors oder eines alpha-Rezeptorblockers, wobei der Einsatz von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren stark bevorzugt ist.

Beispiele für 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, je nach Typ 25 unterschieden, schließen ein:

Typ 1-Hemmer:

30 LY191704 (Benzochinolinon)
4,7 beta-Dimethyl-4-azacholestan-3-on (MK-386) und verwandte
4-Azasteroide
Benzo[c]chinolizin-3-on

35

- 16 -

Typ 2-Hemmer:

Benzophenon- and Indolcarboxylic acids

- 5 N-tert-Butyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17- β -carboxamid
(Finasterid)

Duale Hemmer (Typ 1 und Typ 2):

- 10 3-Carboxy-20-keto-Steroids
6-Azasteroids
4-Aza-3-oxo-5 α -androst-1-en-17 β -N-aryl-6-Azasteroids
FK143

15

Nichtsteroidale Hemmer:

- 4-(1-Benzoylindol-3-yl)buttersäuren
20 4-[3-[3-[Bis(4-isobutylphenyl)methylamino]benzoyl]-1H-indol-1-yl]-buttersäure
Benzanilid-Derivates
Carbamoylalkenyl)phenyloxy carboxylic acid-Derivates
Ethyl-4-(1-methyl-2-oxopiperid-5-yl)benzoate
25 FK143
N,N-bis(1-Methylethyl)-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxopyrid-5-yl)propyl]benzamide
Phenoxybenzoic acid-Derivates
Carboxamid- und Phenylalkyl-substituierte Pyridone und
30 Piperidone
Natrium-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenylethoxy]benzolamino)phenoxy]butyrate (ONO-3805)
(Z)-4-2-[3-[1-(4,4'-Difluorobenzhydryl)indol-5-yl]-2-

- 17 -

pentenoyl]-amino]phenoxy]butyric acid (KF20405)

Steroidale Hemmer:

5

17 beta-(N,N-Diisopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-sulfonsäure

17 beta-Carbamoyl-1,3,5(10)-estratrien-3-carboxylsäuren

17 beta-N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 alpha-

10 androstan-3-on (4-MA)

17 beta-N-(2-Methyl-2-propyl)-carbamoyl-androst-3,5-dien-3-carboxylsäure

3-Androsten-3-carboxylsäuren (steroidale Acrylate),

3-Carboxy-17 beta-substituierte Steroid

15 4-aza-3-oxo-Steroidfamilie

4-Hydroxy-androstenedion

4-Methyl-4-aza-5 alpha-pregnan-3-on-20(S)-carboxylat

6-Methylen-progesteron-, -androsten- und -androstan-Derivate

Finasterid

20 Progesteron

Natrium-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 alpha-pregnan-20 (S)-carboxylat

Steroidale A-Ring-Arylcarboxylsäuren

TZP-4238 (steroidales Antiandrogen)

25

Als Beispiel für einen alpha-Rezeptorblocker ist R-(-)-5-{2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]peropyl}-2-methoxybenzolsulfonamid (Tamsulosin) zu erwähnen.

30

Auch diese Substanzen zur Hemmung der Bildung und/oder Wirkung von Dihydrotestosteron sind an sich bekannt, allerdings lediglich zur Behandlung benigner Prostata-Hyperplasie (s. "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999)).

- 18 -

- Als besonders nützliche Substanzen kommen solche in Betracht, die sowohl eine Aromatase- als auch eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung entfalten können. Als Beispiel für
- 5 Substanzen mit dieser bifunktionellen Fähigkeit ist das dem Androstendion sehr ähnliche Sterol 4-Hydroxyandrostendion und deren Derivate, z.B. das o.g. Formestan, oder die Sojasterole zu nennen.
- 10 Da im Rahmen der Erfindung die gleichzeitige Hemmung sowohl der Östrogen- als auch der Dihydrotestosteron-Bildung bzw. -Wirkung als neu und signifikant in erster Linie, wie unten noch näher erläutert wird, für topische Anwendungen an der Haut und für Haarwachstumsregulierungen erkannt wurde, wird
- 15 erfindungsgemäß zusätzlich eine topische, d.h. zum Auftragen auf die Haut bestimmte Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die eine oder mehrere Substanz(en) derart umfasst, dass die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen und gleichzeitig die Bildung und/oder der Wirkung von
- 20 Dihydrotestosteron gehemmt ist. Eine solche Zusammensetzung ist vor allem in einer lokal topischen Formulierung kosmetisch einsetzbar. Dieses kombinierte Wirkprinzip kann durch eine Kombination von Substanzen erhalten werden, die jeweils die Fähigkeit der Hemmung der Östrogenbildung bzw. -
- 25 Wirkung einerseits bzw. die Fähigkeit der Hemmung der Dihydrotestosteronbildung bzw. -wirkung andererseits besitzen, wobei die oben genannten Substanzen mit den jeweiligen Funktionen geeignet sind. Wegen einer verbesserten Steuerbarkeit ist in diesem Zusammenhang eine Kombination
- 30 eines Aromatase-Inhibitors mit einem 5-alpha-Reduktase-Inhibitor bevorzugt. Dabei ist eine Ausgestaltung besonders bevorzugt, wenn wie oben beschrieben eine eingesetzte Substanz bifunktionell ist und sowohl Aromatase-Inhibitor- als auch 5-alpha-Reduktase-Inhibitor-Eigenschaften aufweist.

- 19 -

Die oben beschriebene Substanz bzw. die Substanzen können in üblichen Arzneiformen verabreicht werden. Je nach Wunsch oder Wahl enthalten die Arzneiformen dementsprechend die für eine orale oder eine topische Applikation, für Injektionen, für

5 Inhalierungen oder zur Transdermaltherapie üblichen und bekannten Zusatzstoffe. Bevorzugt ist die Arzneiform als zur topischen Applikation oder Transdermaltherapie, zur Injektion oder zur Inhalation geeignet ausgestaltet.

10 Die Menge der Wirksubstanz zur Hemmung der Östrogenbildung bzw. -wirkung in solchen Formulierungen sind nicht kritisch und können dem jeweiligen Anwendungsfall angepasst werden. Geeignet ist beispielsweise ein Wirkstoffgehalt in der gesamten Zusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent 15 (Gew.%), vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.% und insbesondere 0,3 bis 2 Gew.%. Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen Mengen eingesetzt werden. Entsprechendes gilt für die wahlweise zusätzliche Verwendung der Wirksubstanz zur 20 Hemmung der Dihydrotestosteronbildung bzw. -wirkung.

Wenn sich unterschiedliche Wirkmechanismen zur Steuerung der Östrogenbildung bzw. -wirkung und ggf. der Dihydrotestosteronbildung bzw. -wirkung gegenseitig ergänzen und günstig beeinflussen sollen, werden die hierfür geeigneten, oben beschriebenen Substanzen in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander verwendet, um einen gewünschten Effekt zu erzielen. Das bei der Kombination zu verwendende Mengenverhältnis kann dabei den jeweiligen Bedürfnissen angepasst werden. So kann zum Beispiel jeweils die eine Substanzart oder die andere Substanzart überwiegen, je nachdem, welcher Wirkungsweg vorrangig angestrebt wird. Das gewichtsmäßige Mengenverhältnis der einen zur anderen Substanzart liegt beispielsweise in einem Bereich von 90/10 30 35 bis 10/90, insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.

- 20 -

Verschiedene Aspekte der vorliegenden Erfindung beruhen auf bestimmten Zuständen im menschlichen Körper, die sich durch einzelne oder mehrere der folgenden Kriterien auszeichnen:

- 5 - gesteigerte Aktivität der Aromatase,
 - erhöhte Expression oder Bildung von LH und/oder hCG im menschlichen Körper,
 - erhöhte Expression oder Bildung von Glukokortikoiden im menschlichen Körper, oder die therapeutische Gabe von
10 Glukokortikoiden, und
 - erhöhte Bildung von Vitamin D, beispielsweise infolge Sonneneinstrahlung.

Diese Zustände können spontan oder permanent und ferner
15 inhärent durch natürliche oder pathologische Umstände vorhanden sein oder durch äußere Einwirkungen auftreten. Als gemeinsame Basis dieser beeinflussenden Kriterien ist die potentielle Stimulierung der an der extragonadalalen Sexualhormonbildung beteiligten Enzyme zu sehen, wozu die
20 Aromatase und möglicherweise auch die 5-alpha-Reduktase gehören. Einer durch diese Stimulierung bedingte Abnahme oder Schwächung des Kollagens wird jedoch durch den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Substanzen entgegengewirkt. Zu den aromatasehaltigen Organen oder
25 Geweben gehören Haut, Bindegewebe, Knochen, Gefäßwände (sogar die Vena Cava enthält in ihrer Wand Aromatase [Sasano 1999]), Blutzellen (vor allem Makrophagen), Muskeln, Uterus, Gehirn und andere mehr.

30 Unter Beachtung dieser genannten Kriterien ergeben sich somit vorrangige Anwendungsprofile, die wegen der hohen Prävalenz der zugrundeliegenden Krankheiten große Bedeutung haben, etwa gegen Osteoporose, Krampfadern und Ulcus Cruris, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Harninkontinenz. Besondere
35 Bedeutung erhalten wegen ihres Kollagengehaltes in diesem

- 21 -

Zusammenhang Haut, Sehnen, Knochen und die Wände von Gefäßen und der ableitenden Harnwege.

Auch können je nach Zustand bestimmte Personengruppen

5 besonders betroffen sein, z.B. postmenopausale Frauen.

Die Ursachen hierfür sind letztlich nicht gesichert, jedoch kann folgendes vermutet werden: Die Aktivität der an der extragonadal Sexualhormonbildung beteiligten Enzyme lässt 10 sich durch LH oder hCG stimulieren. Hierzu gehört natürlich auch die der Aromatase. Die extragonadale Sexualhormonbildung lässt sich aber nicht nur durch Steigerung der daran beteiligten Enzyme via LH stimulieren, sondern auch über die Bereitstellung erhöhter Vorläufermengen. In der 15 Nebennierenrinde befinden sich LH-Rezeptoren. Diese sitzen auf steroidogenen Zellen, die DHEA bilden (Pabon 1996). Die Aktivität der Aromatase lässt sich ferner spezifisch durch Glukokortikoide stimulieren (Harada 1992), die die Transkription der m-RNA der Aromatase steigern. Der Promoter 20 des Exons 1, das gewebsspezifisch exprimiert wird, besitzt in Zellen der Haut, den Stromazellen des Fettgewebes und in Osteoblasten ein glukokortikoidresponsives Element, an das der Glukokortikoidrezeptor bindet und die Transkription des Aromatasegens steigert (Zhao 1995). Die Postmenopause ist ein 25 Zustand mit permanent erhöhter Konzentration an LH und dessen Freisetzungshormon LHRH oder GnRH, das die Ausschüttung des LH aus der Hypophyse steuert. Andauernd erhöhte LH Konzentration sollte in den Geweben, die hierauf reagieren können und Aromatase besitzen, zu einer andauernd erhöhten 30 lokalen Östradiolproduktion führen. Dies hätte für deren Gehalt an Kollagenfasern eine Verminderung zur Folge.

Im folgenden werden einzelne Beispiel für besonders geeignete Anwendungsfälle und Behandlungsmethoden beschrieben.

- 22 -

Haut

Eine wesentliche Veränderung der Haut bei der Schwangerschaft sind die Schwangerschaftsstreifen, die als Dehnungsstreifen 5 interpretiert werden. Ähnliche Streifen findet man aber auch beim Morbus Cushing, einer Bedingung mit permanent erhöhten Blutspiegeln an Glukokortikoiden, hervorgerufen durch Ersatz der zyklischen Schwankungen des Blut-ACTH Spiegels durch ein Plateau der ACTH Konzentration. Das Kennzeichen der Haut der 10 Schwangerschaftsstreifen ist eine Verminderung des Kollagengehaltes. Die Gene für Typ I und Typ II Kollagen sind im Vergleich zur normalen Haut nur zu 10% exprimiert (Lee 1994). Aromatase kommt in der Haut sowohl in Fibroblasten als auch Keratinozyten vor (Berkowitz 1984, Fujimoto 1986, Bisat 15 1989, Harada 1992, Hughes 1997, Lachgar 1999). In beiden Zellen kann ihre Expression durch Glukokortikoide (Harada 1992 Berkowitz 1992, Ida 1991, Svenstrup 1990, Berkowitz 1981, Hughes 1997) gesteigert werden. So kommt eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1984 zum Ergebnis, dass 20 Glukokortikoide, aber auch Östradiol kollagenvermindernde Wirkungen haben (Borel 1984). In letzter Zeit konnte die kollagenvermindernde Wirkung des Östradiols auf molekularer Ebene direkt in den Mesangiumzellen der Nierenglomerula gezeigt werden (Neugarten 1999, Silbiger 1999, Kwan 1996). 25

Als gängige Lehrmeinung gilt allerdings, dass die Haut ein Östrogen-abhängiges Organ ist, wobei Östrogene nicht zu einer Verminderung, sondern zu einer Vermehrung der Kollagenfasern in der Haut führen sollen.

30 Das Kollagen der Haut ist im wesentlichen vom Typ I. So fanden M.L. Barklink et al. ("J. Appl. Physiol." 1993, 74(2), S. 727-732) heraus, dass die Knochenmasse und der Haut-Kollagengehalt mit zunehmendem Alter abnehmen. Es wurde 35 festgestellt, dass ein Zusammenhang besteht zwischen dem

- 23 -

verminderten Kollagengehalt der Haut und der Verminderung des Östrogen-Spiegels im Blut, die mit zunehmendem Alter in der Menopause einhergeht. D. Gruber et al. ("Klin. Wochenschrift" (Wien) 1995, 107, S. 622-625) berichten, dass die Östrogen-abhängige, postmenopausale Verminderung im Kollagengewebe mittels Ultraschall beurteilt werden kann und nehmen an, dass eine erfolgreiche Therapie durch Optimierung der Dosen einer Östrogenersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) möglich ist. Auch andere Experten (s. z.B. "Therapie" 1996, 51, S. 67-70; und "Dermatology" 1996, 193, S. 289-294) versuchen, der insbesondere postmenopausal auftretenden 10 Alterung der Haut mit einer HRT zu begegnen.

Jedoch gab es keine Bestätigung dafür, dass Östrogene den 15 Kollagengehalt der Haut vermehren können. So führen Östradiol-Implantate zu einer deutlichen Verminderung der unreifen "Crosslinks" Hydroxylysinoorleuzin (Holland 1994). Der prozentuale Kollagengehalt und der Anteil an reifen 20 "Crosslinks" (Histidinhydroxylysinoorleuzin) der Haut verändert sich nicht.

Die HRT (hormone replacement therapy) verändert weder Menge noch Syntheserate des Kollagens der Haut (Haapasaari 1997). Vereinzelt wird gefunden, dass der relative Anteil des Kolla- 25 gens vom Typ III nach Östrogengabe zunehmen soll (Savvas 1993, Schmidt 1996).

Bei der Behandlung von Kollagenmanglerscheinungen der Oberhaut, wie z.B. Erschlaffung der Oberhaut, Faltenbildung 30 und Überdehnungsstreifen, wurde erfindungsgemäß festgestellt, dass der positive Einfluss auf das Kollagen lokal in der Kutis ausgeübt wird, also in Epidermis und Korium. Es ergibt sich also der zu der offiziellen Lehrmeinung im Widerspruch stehende, aber durch experimentelle Untersuchungen gestützte 35 Befund, dass Östradiol lokal direkt eine kollagenvermindernde

- 24 -

Wirkung hat, wohingegen es erfindungsgemäß gelingt, durch lokale Hemmung der Aromataseaktivität in der Haut durch die oben beschriebene Substanzen oder durch entsprechende Maßnahmen zur lokalen Hemmung der Bildung oder Wirkung von
5 Östrogenen, den Gehalt der Haut an Kollagenfasern zu vermehren.

Die topische Hemmung der Aromatase in der Haut kann dazu verwendet werden, lokal den Prozentsatz der Haut an
10 Kollagenfasern anzuheben. Dies ist bei der kosmetischen Behandlung von Falten im Gesicht und im Dekolleté oder bei der kosmetischen Beeinflussung von Schwangerschaftsstreifen oder Dehnungsstreifen an Unterbauch, Oberschenkeln und Gesäß (besonders gut sichtbar bei dunkler Hautfarbe) von Bedeutung.
15 Ein Teil der Substanzen und deren Fähigkeit zur Behandlung von gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe wie der Cellulite bzw. deren Einsatz zur Straffung und/oder Verkleinerung von Fettzellen-haltigen Körperpartien sind bereits aus der WO-A
20 97/36570 bzw. der WO-A 99/17712 bekannt. Jedoch spielen sich die dort beschriebenen Phänomene in dem Unterhaut-Bindefettgewebe der Subkutis ab, während dieser Hautaspekt der vorliegenden Erfindung auf den besonders kollagenhaltigen Teil der Haut, nämlich der Kutis (Epidermis und Korium) sowie
25 anderer stark Kollagen-haltiger Teile des Körpers abzielt. Insbesondere finden sich in diesen Druckschriften keine Hinweise auf den überraschend gefundenen Zusammenhang zwischen einer Hemmung einerseits der Bildung und andererseits der Wirkung des lokalen Östrogens und einem
30 positiven, direkten Einfluss auf das Kollagen lokal in der Kutis, die sowohl anatomisch wie funktionell von der Subkutis verschieden ist.

Folglich ist gemäß der vorliegenden Erfindung eine
35 vollständige Penetrierung der Haut funktionell bis in die

- 25 -

Subkutis nicht erforderlich, um die beschriebenen Wirkungen in der Kutis selbst zu entfalten. Die erfindungsgemäße positive Beeinflussung des Kollagens erfolgt über den relativen Östrogenmangel direkt in der Epidermis und im
5 Korium der Kutis. Denn die Kutis der Haut ist in der Lage, aus Androgenen Östrogene zu bilden (Bulun 1998), da sowohl Fibroblasten (Macdiarmid 1994, Toda 1994, Staib 1994, Jakob 1995, Isurugi 1996) als auch Keratinozyten (Hughes 1997) über das Enzym Aromatase verfügen. Zudem sind Epidermis und Korium
10 Östrogen-abhängige Hautschichten, müssen also über Östrogenrezeptoren verfügen (Hughes 1997 (Keratinozyten), Dieudonne 1998 (Fibroblasten)). Da die Aromataseaktivität der Haut (besonders der weiblichen) konstitutiv ausgeprägt ist und Östrogene den Gehalt an Kollagenfasern vermindern,
15 enthält die weibliche Haut konstitutiv nicht so viel Kollagenfasern wie die männliche Haut, die auch wesentlich dicker ist. Senkt man die lokale Östrogenkonzentration in der weiblichen Haut, kommt es zu einer Zunahme der Kollagenfasern. Da die Östrogenkonzentration der weiblichen
20 Haut zu einem beträchtlichen Teil durch die lokale Aktivität der Aromatase bewirkt wird, wird eine Senkung der lokalen Östrogenkonzentration durch eine Hemmung der Aromataseaktivität in den Keratinozyten und den Hautfibroblasten erreicht. Die Hemmung der Haut-Aromatase
25 führt also zu einer Zunahme der Kollagenfasern, speziell solche vom Typ I, und damit zur Zunahme von Dicke und Festigkeit der Haut. Diese Phänomene werden von den im Rahmen der Erfindung untersuchten Probandinnen nach etwa 4 Wochen Anwendungsdauer bemerkt und wurden experimentell
30 nachgewiesen.

Die topische Hemmung der Aromatase in der Haut bringt es mit sich, dass dem Androstendion nur mehr der Weg zum Testosteron offen steht. Testosteron selbst kann auch nicht zu Östradiol
35 aromatisiert werden, sondern wird bei aktiver 5-alpha-

- 26 -

Reduktase in das starke Androgen DHT umgewandelt. Die Haut ist reich an 5-alpha-Reduktase (Mestayer 1996, Courchay, Luu-The 1994) und kann hierdurch das typisch männliche Aussehen vermitteln (Bart, Talgdrüsen, Dicke). Östradiol ist in der 5 Lage, die 5 alpha Reduktase zu hemmen (Cassidenti 1991). Wird nun die Aromatase gehemmt, kommt es zur Verarmung der Haut an Östradiol. Die Hemmung und der Östradiolmangel sind zwei Faktoren, die der 5 alpha Reduktase ein erhebliches Übergewicht verleihen. Daher kann es sein, dass eine topische 10 Hemmung nur der Aromatase zu einer gewissen Virilisierung der Haut führt. Hinzu kommt, dass Testosteron in geringen Mengen (6 Nanomol/L) die Aromatase in der Haut bereits halbmaximal hemmt (Berkovitz 1990). Durch Hemmung der 5 alpha Reduktase erreicht man eine Anreicherung der Haut mit Testosteron und 15 damit auch eine Hemmung der Aromatase.

Besonders im Gesicht möchte man eine Virilisierung vermeiden. Daher ist es sehr vorteilhaft, wenn zusammen mit der Aromatase stets auch die 5-alpha-Reduktase gehemmt wird, wenn 20 man lokal den Kollagengehalt der Haut erhöhen möchte. Eine ausbleibende Hemmung der 5-alpha-Reduktase würde wohl den Kollagengehalt der Haut noch weiter zu steigern vermögen, dies aber auf Kosten der Virilisierung. Da es bei Hemmung beider Enzyme zur lokalen Kollagenvermehrung der Haut kommt, 25 reicht hierzu anscheinend der alleinige Östrogenentzug aus. Eine begleitende Hemmung der Aromatase und der 5 alpha-Reduktase kann entweder mit entsprechenden Sojasterolen oder bekannten Arzneistoffen geschehen (Hsiang 1987, Brodie 1989, Brodie 1989). Sowohl die Aromatase als auch die 5-alpha- 30 Reduktase greifen an der Doppelbindung 3=4 im Ring A des Sterolkernes an. In der Literatur ist beschrieben, dass 4-Hydroxyandrosten-dion in höheren Konzentrationen (3 Mikromol/L) ebenfalls die 5-alpha-Reduktase hemmen kann. Die kritische Konzentration für die Aromatase liegt bei 3 35 Nanomol/L. Somit üben z.B. die die Aromatase hemmenden

- 27 -

Sojasterole auch eine hemmende Wirkung auf die 5-alpha-Reduktase aus.

Für die positive Beeinflussung des Kollagens in der Kutis der
5 Haut kann zur topischen Applikation der beschriebenen
Wirksubstanz(en) bzw. der Zusammensetzung eine hierfür
geeignete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt
werden, z.B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion
(Lotio), ein Puder, ein Öl usw.. Zu diesem Zweck umfasst die
10 Zusammensetzung Zusatzstoffe, die für die entsprechende
Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion, Puder oder Öl
usw. üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche,
herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen
Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung
15 bestens geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche
Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie
Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnussöl, Rizinusöl u.
dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette
und fettähnliche Stoffe, Lipoide, Phosphatide, Kohlenwasser-
20 stoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl.,
Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie Lecithin, Wollfett-
alkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums,
kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff,
Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe
25 wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als
Grundsubstanz dient im allgemeinen Wasser, so dass -
üblicherweise unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkohol-
sulfate, Alkaliseifen, Lecitine, Triethanolamin u. dergl. -
eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten wird.

30

Andere Kollagen-haltige Körperregionen

Aufgrund der überraschend gefundenen Möglichkeit der
35 Stabilisierung, Vermehrung und/oder Restaurierung des

- 28 -

Kollagens in der Kutis der Haut mittels der speziellen Substanzen ist die Erfindung nicht nur dort, sondern auch auf andere, besonders Kollagen-haltige Bestandteile des Körpers als lokale Zielorte der Applikation anwendbar, wie Kno ..., 5 Sehnen, Bänder, Fascien, Gefäßwände von Adern und Venen, wie Krampfadern oder die Harnröhre, kollagenhaltige Geschwüre wie der Ulcus cruris, Zahndein, Knochen, die Kollagenkapseln atherosklerotischer Plaques und dergleichen.

- 10 Eine typische das Bindegewebe betreffende Verletzung sportlicher Frauen ist die Ruptur des vorderen Kreuzbandes im Knie. Dies kommt bei Frauen wesentlich häufiger vor als bei Männern (Powell 2000, de Loes 2000). Die trifft vor allem auf den Zeitpunkt der Ovulation zu (Wojtys 2000). Dann finden 15 sich auch die höchsten LH Spiegel im Blut und damit die stärkste extragonadale Bildung von Sexualsteroiden bei der prämenopausalen Frau. Anscheinend macht eine etwas höhere lokale Östrogenkonzentration innerhalb des Bandes dieses verletzlicher. Die Bänder des Kniegelenks verfügen über 20 Östrogenrezeptoren (Sciore 1998).

So kann die Substanz bzw. die diese Substanz enthaltende Zusammensetzung ggf. auch unterstützend eingesetzt werden bei chirurgischen Eingriffen in solche, stark Kollagen-haltige 25 Körperbestandteile. Bevorzugt ist der Einsatz für kosmetische Zwecke, auch im Rahmen der Schönheitschirurgie. Die erfindungsgemäß einzusetzende Substanz bzw. Zusammensetzung ist aber auch geeignet als Alternative zu chirurgischen Maßnahmen, beispielsweise um Knorpelmasse zu fördern oder 30 aufzubauen oder um Sehnen und Bänder zu stärken. Ein weiteres vorteilhaftes Anwendungsgebiet ist daher auch die Sportmedizin, wo es gilt, den durch sportliche Beanspruchung verursachten Abnützungen oder gar Verletzungen von Sehnen, Bändern, Muskeln und Knorpeln entgegenzuwirken.

- 29 -

Für solche Applikationen eignen sich insbesondere topische Darreichungsformen wie jene, die oben im Zusammenhang mit Hautapplikationen beschrieben wurden, oder Injektionen von physiologisch verträglichen Lösungen oder Suspensionen, die
5 eine oder mehrere der beschriebenen Substanzen enthalten, in oder an den gewünschten Zielort. Hinsichtlich der Injektionen richtet sich die Art der Trägerflüssigkeit und die übrigen Bestandteile nach dem jeweiligen Applikationsort und sind dem Fachmann geläufig.

10

Osteoporose

Während der Menopause kommt es zu einem kontinuierlich schleichenden Verlust der Knochensubstanz. Da das
15 Gerüsteiweiß des Knochens kontinuierlich abnimmt, kann dieser weniger Kalziumphosphat binden. Dies führt zu einer mit Röntgenmethoden feststellbaren Abnahme der Knochendichte. Dieser Vorgang konnte herkömmlich durch die Gabe von Östrogenen oder von Östrogenen und Gestagenen (hormone-
20 replacement-therapy; HRT) verlangsamt werden. Auch die Gabe von Androgenen hat einen günstigen Effekt. Der Mechanismus der Knochenprotektion durch sehr geringe Konzentrationen an Östrogenen oder Androgenen im Blut, die dort zudem weitgehend an Transportproteine gebunden vorliegen, ist nicht bekannt.
25 Da Osteoblasten Aromatase enthalten (Shozu 1998, Tanaka 1996) ließen oben dargelegte Überlegungen vorhersagen, dass die Abnahme der Knochensubstanz auf dem kollagenvermindernden Effekt der gesteigerten lokalen Östrogenbildung beruht. Der Stimulus hierzu, die postmenopausal erhöhten LH-
30 Konzentrationen, würde durch die Hormongaben deutlich vermindert, und damit würde die Knochenresorption aufgehalten - was den Effekt bei der klassischen HRT erklärt. Tatsächlich korreliert die Aromataseaktivität im Knochen mit dem Ausmaß der Osteoporose (Nawata 1995).

- 30 -

Dem neuen Konzept der Erfindung folgend ist es nunmehr möglich, durch eine Hemmung der Aromatase das Fortschreiten der Osteoporose aufzuhalten. Die Aromatase-Hemmung kann
5 wahlweise topisch, durch Diffusion des steroidalen hydrophoben Arzneimittels durch die Haut, durch ein transdermales System oder durch einen systemisch in das Blut eingebrachten Hemmstoff, durch die Injektion eines Depots eines Arzneimittels in die Muskulatur oder durch Inhalation
10 des Arzneimittels erfolgen. Für topische Applikationen eignet sich besonders das zugelassene 4-Hydroxy-Androstendion (Handelsname: Lentaron). Als dem Androstendion weitgehend identisches Sterol dringt es einfach durch die Haut und besetzt, wenn es auf die Aromatase trifft, irreversibel deren
15 aktives Zentrum (Selbstmord-Hemmung; suicide inhibition). Eine orale Zufuhr ist somit obsolet.

Die Wirkung von Östrogenen kann auch durch die Blockierung des Östrogenrezeptors durch die oben genannten Anti-Östrogene erfolgen. Als die am verbreitetste Substanz bietet sich hier
20 das Tamoxifen an, das bei der Hormontherapie des Brustkrebses angewandt wird.

Übermäßige Glukokortikoidbildung im Körper und Vermeidung von Nebenwirkungen bei der Glukokortikoidtherapie

25 Wie in den Hautfibroblasten stimulieren Glukokortikoide auch die Aromataseexpression in den Osteoblasten (Shozu 1998, Tanaka 1996). Nach gängiger Lehrmeinung müsste dies eigentlich günstig für den Knochen sein. Die klinische
30 Erfahrung zeigt aber eindeutig, dass die systemische Behandlung mit Glukokortikoiden zu einer vorzeitigen Osteoporose führt (Jardinet 2000, Lespessailles 2000). Dies

- 31 -

lässt sich durch die oben angestellten Überlegungen einfach erklären, nicht hingegen durch die gängige Lehrmeinung.

Eine krankhafte, übermäßige Glukokortikoidbildung im Körper
5 oder die Therapie mit Glukokortikoiden, wobei zu den Glukokortikoiden das Kortisol, das Kortison und das Kortikosteron zu zählen sind, wirkt sich auch schwächend auf andere Komponenten des Bindegewebes aus. Die Kollagenfasern in der Haut wurden im Zusammenhang mit den Dehnungsstreifen
10 beim M. Cushing schon genannt. Auch der Zusammenhang mit der Stabilität von Sehnen und Bändern, die ja im wesentlichen aus Kollagenfasern bestehen, und Glukokortikoiden wird deutlich. Unter der Therapie mit Glukokortikoiden reißen Sehnen häufiger (Leppilahti 1998). Da Glukokortikoide die
15 Aromataseexpression stimulieren, ist es plausibel, dass die erhöhte Vulnerabilität von Sehnen wie der Achillessehne über diesen Mechanismus vermittelt wird. Glukokortikoide führen über eine Verminderung der Kollagensynthese in der Haut zu einer Atrophie derselben (Oikarinen 1998). Es ist plausibel,
20 dass dies zumindest teilweise auf der Stimulierung der Aromataseexpression in Hautfibroblasten beruht, so dass die begleitende, wahlweise topische oder systemische Aromatasehemmung gemäß der Erfindung die nachteiligen Auswirkungen einer Therapie mit Glukokortikoiden, jedenfalls
25 die auf Haut und Bindegewebe bezogenen Nebenwirkungen, zu vermeiden vermag.

Herzinfarkt, Hirninfarkt und atherosklerotische Plaques

30 Schon in der Kindheit kommt es zu Ablagerung von Lipiden in das Innere der Arterienwand. Diese weißen Lipide bilden zusammen mit den Makrophagen, die sie teilweise enthalten einen sogenannten "fatty streak". Er besteht überwiegend aus Cholesterinestern. Aus dem "fatty streak" kann sich mit der
35 Zeit der atherosklerotische Plaque entwickeln (Schwartz

- 32 -

1993). Hierbei handelt es sich um eine größere Erhebung in der Intima, die von einer Kapsel aus Kollagenfasern umgeben ist und in ihrem inneren aus amorphen Cholesterinestern und lebenden oder zugrundegegangenen Makrophagen besteht (Libby 5 2000). Solange die Kollagenfaserkapsel intakt ist, macht sich der atherosklerotische Plaque klinisch nicht bemerkbar. Reißt diese aber ein, kommt das Blut mit dem Inhalt in Kontakt, der sehr schnell eine intravasale Blutstillung mit nachfolgendem Fibrinogenthrombus auslösen kann. Dieser Thrombus kann dann 10 das arterielle Gefäß verstopfen und so die Sauerstoffzufuhr für nachgeschaltete Gewebsareale unterbinden und zu Herzinfarkt oder Hirninfarkt führen. Die Kapsel reißt umso leichter ein, je dünner sie ist, je weniger viskos der Inhalt des Plaques ist und je mehr Makrophagen der Plaque enthält, 15 die kollagenabbauende Enzyme sezernieren können (Libby 1996, Davies 1994). Ein wichtiges therapeutisches Ziel im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Plaque-Stabilisierung. Es kommt nicht so sehr darauf an, die Größe des Plaques zu 20 vermindern, sondern ihn so zell- und lipidarm wie möglich zu bekommen und so zu stabilisieren.

Eine wesentliche Ursache für die drastische Zunahme der Herzinfarkte nach der Menopause könnte darin liegen, dass die Aromatase in der Gefäßwand, vor allem aber in den Makrophagen 25 der Plaques, durch die permanent erhöhten LH-Konzentrationen stimuliert wird, und die gebildeten Östrogene den Kollagenstoffwechsel der Plaques so beeinflussen, dass er instabil wird. Tatsächlich enthalten die glatten Muskelzellen der Arterienwand eine ziemliche Menge an Aromatase (Harada 30 1999). Die Koronararterien können Östradiol synthetisieren und verfügen über Östrogenrezeptoren (Diano 1999). Eine Hemmung der Aromatase oder eine Blockierung von Östrogenrezeptoren hat somit nicht nur eine protektive Wirkung auf die Knochen, sondern auch auf die 35 atherosklerotischen Plaques und kann so helfen, das

- 33 -

Herzinfarktrisiko zu vermindern, insbesondere bei postmenopausalen Frauen.

5 Harninkontinenz

Bei großen Hündinnen kommt es innerhalb von vier Wochen nach der Sterilisation häufig zur Harninkontinenz (Arnold 1997). Diese ist auch ein häufiges Problem älterer Frauen (Distler 10 2000). Der Effekt wird bei Hunden damit erklärt, dass die Schleimhaut der Harnröhre durch Sexualhormone ähnlichen zyklischen Schwankungen ihres Aufbaus unterliegt wie die Gebärmutterhaut. Es ist anzunehmen, dass sich der Hund ein halbes Jahr im Anostrus befindet, das heißt die 15 Östrogenbildung in den Eierstöcken wird die meiste Zeit nicht stimuliert. Daher ist es fraglich, wie die Östrogene zur Harnkontinenz beitragen können. Östrogentherapie hat keinen deutlichen bessernden Effekt (Jackson 1999). Möglicherweise gibt es noch weitere Hormone aus dem Ovar und dem 20 Hypothalamus bzw. Hypophyse, die sich wechselseitig beeinflussen und zum Teil die lokale Östrogensynthese stimulieren können.

Da die Dicke der Wand der Harnröhre und damit auch eventuell 25 der Schließmechanismus von einem ausreichenden Anteil an Kollagenfasern abhängen dürfte, ist die Behandlung der Harninkontinenz bei älteren Frauen durch eine erfindungsgemäße Anwendung östrogenbildungs- oder wirkungshemmender Substanzen, etwa die systemische Therapie 30 mit Aromatasehemmern, angezeigt.

Die systemische Therapie mit einem nebenwirkungsarmen Aromataseinhibitor hätte entgegen der Hormonersatztherapie den zusätzlichen Vorteil, dass das Gerinnungssystem nicht

- 34 -

negativ beeinflusst wird und dass es nicht mehr zu Blutungen der Uterusschleimhaut kommt.

5 Übermäßige Vitamin D - Produktion und "After Sun"-Anwendung

Neben Glukokortikoiden kann auch Vitamin D in Fibroblasten und Keratinozyten der Haut die Expression der Aromatase stimulieren (Hughes 1997). Vitamin D wird in der Haut durch
10 Sonneneinstrahlung gebildet. Somit ist plausibel, dass Sonnenbaden den Kollagengehalt der Haut vermindert.

Daher besteht eine weitere nützliche Anwendung der Erfindung darin, zumindest die beschienenen Körperpartien mit einer
15 topischen Anwendung der östrogenbildungs- oder -wirkungshemmenden Substanz zu behandeln, um so die beschleunigte Faltenbildung zu bremsen. Dies geschieht zweckmäßigerweise nach der am Tage erfolgenden Licht-/Sonneneinwirkung in einer "After Sun"-Anwendung, etwa in
20 einer topischen Formulierung für die Nacht. Geeignet sind die bereits bei der Hautanwendung beschriebenen topischen Formulierungen, wobei wiederum wegen der guten Hautresorptionsfähigkeit die Aromatase-Inhibitoren und dort insbesondere die Sojasterole und deren Analoga bevorzugt
25 sind. Zur Entgegenwirkung von virilisierenden Effekten ist wiederum eine gleichzeitige Hemmung von sowohl der Aromatase als auch der 5 alpha Reduktase vorteilhaft.

30 Beeinflussung des Haarwachstums bei Männern und Frauen

Da die 5-alpha-Reduktase in der Haut vollständig hemmbar ist, und zwar beide Isoenzyme, ist es möglich, hierüber und unter gleichzeitiger Hemmung der Aromatase einen Einfluss auf die
35 Geschwindigkeit des Wachstums der Körperbehaarung bei Männern

- 35 -

und bei Frauen auszuüben. Die 5 alpha Reduktase ist auch für die Glatzenbildung beim Manne verantwortlich. Dies weiß man sicher daher, weil es gelingt, mit der systemischen Gabe von Finasterid den Haarwuchs auf der Kopfhaut zu stimulieren bzw. 5 den Haarausfall zu bremsen (Whiting 1999, Brenner 1999). Minoxidil erhöht in der Kopfhaut die Aktivität der 17-beta HSD, wodurch Testosteron beschleunigt in Androstendion zurückverwandelt wird. Gleichzeitig wird aber auch die 5 alpha Reduktase stimuliert (Sato 1999). Finasterid und das 10 Antiandrogen Flutamid bieten sich für eine topische Applikation auf den Haare verlierenden Kopf an. Dies wurde bisher an einem auf eine Nacktmaus transplantiertes Kopfhautmodell (Sintov 2000) und am Flankenorgan des Goldhamsters, um dort die Talgproduktion zu stoppen (Chen 15 1995), erfolgreich unternommen. Auch andere 5 alpha Reduktase -Hemmer wirkten dort gut topisch (Chen 1998). Topische Applikationen von Finasterid und einem Hemmer des Typ 1 Enzyms wurden auch an einem anderen Talgdrüsenmodell, der männlichen fuzzy Ratte getestet. Finasterid wirkte etwas 20 besser als MK 386. Beide wirkten wesentlich schlechter als ein Antiandrogenrezeptorblocker (RU58841) (Ye 1997). Eine Substanz, die die 5 alpha Reduktase hemmt und zugleich als Antiandrogen wirkt (4-MA) wurde Affen über 27 Wochen auf den Kopf geschmiert. Die behandelten Affen wiesen im Gegensatz zu 25 ihren unbehandelten Artgenossen keinerlei Anzeichen einer Glatze auf (Rittmaster 1987).

Dass man bisher nicht an eine topische Anwendung eines 5-alpha-Reduktaseinhibitors bei zuviel Körperbehaarung gedacht 30 hat, geht daraus hervor, dass man das Mittel gegen Prostatahypertrophie Finasterid systemisch geben muss, um an der Kopfhaut die erwünschten Wirkungen zu erreichen. Finasterid wird auch zur Behandlung des Hirsutismus systemisch gegeben (Muderis 2000).

- 36 -

- Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, dass das Haarwachstum in Gesicht und Beinen bei Frauen nach Epilierung durch die gleichzeitige Hemmung von Aromatase und 5-alpha-Reduktase erheblich verlangsamt werden kann. Eine Kombination
- 5 ist auch im Hinblick darauf vorteilhaft, dass im Falle der Hemmung nur der 5 alpha-Reduktase in der Haut der Extremitäten die Östrogenbildung in der Haut zunehmen würde. Verstärkend käme hinzu, dass Testosteron schneller verschwindet (wird zu Dihydrotestosteron), das ja die
- 10 Aromatase hemmen kann. Die so gesteigerte Östrogenbildung in der Haut würde diese dünner machen und gleichzeitig das subkutane Fettgewebe vermehren. Deshalb ist es sinnvoll gleichzeitig die Aromatase zu hemmen.
- 15 Je nachdem, welcher Typ der 5-alpha Reduktase zusätzlich zur Aromatase gehemmt wird, lassen sich gewünschte Haarwachstumseffekte erzielen. Beispielsweise kann eine zusätzliche Hemmung beider Typen der 5 alpha Reduktase, etwa mit einem dem Androstendion sehr ähnlichen Sterol (4-Hydroxyandrostendion), möglicherweise sogar eine
- 20 Wachstumshinderung nicht nur des Bartwuchses, sondern auch der Scham- und Achselhaare erzielt werden.

25 Beispiele

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einiger Beispiele erläutert.

30

Beispiel 1) Augenfältchensalbe (25 ml)

Cetylsterylalkohol	3,5 ml
Natriumlaurylsulfat	0,75 ml
Dünnflüssiges Paraffin	5,0 ml
Weißes Vaselin	15,5 ml

35

- 37 -

Oxidierte Sojaglycine mit
Aromatasehemmwirkung 0,15 ml

- 1.1. 60 jähriger Mann mit stark ausgeprägter Fältchenbildung im Bereich der Augen, vor allem an Unter- und Oberlid:
Nach 10-wöchiger 1 x täglicher Behandlung Straffung im Bereich der Augenlider, annähenderes Verschwinden der Fältchen.

1.2. 50 jährige Frau mit starker Fältchenbildung um die Augen, Zustand nach Lifting vor 5 Jahren.
2 x tägliche Applikation von Beispiel 1): bereits nach 8-wöchiger Behandlung starke Straffung der Oberhaut im Bereich der Fältchenbildung um die Augen; nach 16 Wochen sind die Fältchen soweit verschwunden, dass die Frau angibt, dass sie nun besser aussehe als nach der Liftingprozedur.

Beispiel 2) Gesichtsscreme (50 ml)

	Propylenglykol	12,5 ml
25	Isopropylmyristat	3,0 ml
	Sorbitanmonostorat	0,5 ml
	Polysorbat 80	1,0 ml
	Stearylalkohol	1,0 ml
	Cetylsteorylalkohol	3,0 ml
30	Glycerolmonostearat	0,5 ml
	Oxidierte Sojaglycine mit	
	Aromatasehemmwirkung	0,25 ml
	Aqua dest.	ad 50,0 ml

35

- 38 -

47-jährige Frau, starke Faltenbildung im unteren Gesichtsbereich, vor allem im Bereich von Wangen und Kinn:

5 Nach 6-wöchiger 2 x täglicher Behandlung mit Beispiel 2 war eine Straffung der Faltenbildung spür- und sichtbar; nach 12 Wochen waren nur noch leichte Fältchen sichtbar.

10 Beispiel 3) Oberarm-Cremelotion (100 ml)

	Span 80	1,0	ml
	Span 60	5,0	ml
	Tween 60	9,0	ml
15	Propylenglykol	15,0	ml
	Palmitinsäure	9,0	ml
	Oxidierte Sojaglycine mit Aromatasehemmwirkung	0,4	ml
	Aqua dest.	ad 100,0	ml

20

43-jährige Frau mit Oberhautfalten an den Oberarmen; 2 x tägliche Behandlung mit der Cremelotion: nach 4 Wochen deutliche Straffung spürbar; nach 8 Wochen deutliche Straffung spür- und sichtbar; nach 12 Wochen Faltenbildung stark reduziert; nach 16 Wochen Faltenbildung praktisch nicht mehr sichtbar. (Biospien Vor- und Nachbehandlung zeigen im mikroskopischen Bild die Zunahme kollagener Fasern in der Haut; Abb.1 vor Behandlung, Abb. 2 nach 16-wöchiger Behandlung)

25

30

- 39 -

Beispiel 4) Gel gegen Dehnungs- bzw. Schwangerschaftsstreifen
(100 ml)

	Mikrokristalline Cellulase	4,0 ml
5	Polyethylen glykol 400	5,0 ml
	Cetylalkohol	10,0 ml
	Oxidierte Sojaglycine mit	
	Aromatasehemmwirkung	0,4 ml
10	Aquadest	ad 100,0 ml

4.1. 27-jährige Frau, zweifache Mutter, starke
Schwangerschaftsstreifen im Bereich des
Abdomens; 2 x tägliche Anwendung der Gel-Creme
Befunde: nach 6 Wochen leichte Straffung
fühlbar; nach 12 Wochen Schwangerschafts-
streifen stark reduziert; nach 18 Wochen keine
Schwangerschaftsstreifen mehr sichtbar.

4.2. 25-jährige Frau nach multiplen Diäten;
Dehnungsstreifen in den Bereichen Oberschenkel
und Gesäß. Befunde: nach 5 Wochen Rückgang der
Dehnungsstreifen vor allem an den Ober-
schenkeln; bereits nach 10 Wochen Rückgang der
Dehnungsstreifen an Gesäß und Oberschenkeln
(fast) verschwunden; nach 15 Wochen alle
Dehnungsstreifen praktisch nicht mehr
sichtbar: Abb. 3 vor Behandlung, Abb. 4 nach
10-wöchiger Behandlung.

30 Beispiel 5) Injektionsform zur intrafokalen Anwendung (1 ml)

15 mg 4-Hydroxi-Androstendion (Formestan)
Hilfsstoffe: Benzylalkohol, Carmellose-Nd,
Polysorbat, Natriumchlorid,
Wasser

- 40 -

30-jährige Tennisspielerin (Bundesliga) mit starken Überdehnungsscheinungen in beiden Kniegelenken (Bänder und Sehnen), starke Schmerzen; Tennisspiel nur mit Bandagen beiderseits und unter Medikation mit nicht steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen (NSAID) möglich. Injektion von Beispiel 5) in das Kniegelenk in 2-wöchigem Abstand über 10 Wochen: nach der 3. Injektion (4 Wochen) bereits deutlich verminderter NSAID-Verbrauch; nach 10 Wochen praktisch schmerzfreies Spiel (ohne NSAID!), Gefühl einer Stabilisierung der Kniegelenke.

15 Literatur:

- Arnold S, Schweiz Arch Tierheilkd 1997 : 139(6):271-6
Benson JR et al., Br J Cancer 1996 Aug;74(3):352-8
Berkovitz GD et al., J Clin Endocrinol Metab 1984 Oct :
20 59(4):665-71
Berkovitz GD et al., J Clin Endocrinol Metab 1988 May :
66(5):1029-36
Berkovitz GD et al., Mol Cell Endocrinol 1990 Mar 5;69(2-3):187-97
25 Berkovitz GD et al., J Clin Endocrinol Metab 1992 Mar :
74(3):629-34
Bisat T et al., In Vitro Cell Dev Biol 1989 Sep : 25(9):806-12
Borel JP et al., Pathol Biol (Paris) 1984 Sep : 32(7):795-812
30 Brenner S and Matz H, Int J Dermatol 1999 Dec : 38(12):928-30
Brodie AM et al., Cancer Res 1989 Dec 1;49(23):6551-5;
Published erratum appears in Cancer Res 1990 Jan 15 :
50(2):449
Cassidenti DL et al., Obstet Gynecol 1991 Jul;78(1):103-7
35 Chen C et al., J Invest Dermatol 1998 Aug;111(2):273-8

- 41 -

- Chen W et al., Dermatology 1996;193(3):177-84
Chen C et al., J Invest Dermatol 1995 Nov. : 105(5):678-82
Courchay G et al., Skin Pharmacol 1996 : 9(3):169-76
Cummings SR et al., JAMA 1999 Jun 16 : 281(23):2189-97
5 Davies MJ et al., Basic Res Cardiol 1994 : 89 Suppl 1:33-9
de Loes M et al., Scand J Med Sci Sports 2000 Apr : 10(2):90-7
Diano S et al., Menopause 1999 Spring : 6(1):21-8
Dijkstra AC et al., J Invest Dermatol 1987 Jul : 89(1):87-92
10 Distler W, Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2000 Apr : 94(3):211-5
Fujimoto M et al., J Clin Endocrinol Metab 1986 Aug : 63(2):468-74
Gottlieb B et al., Am J Med Genet 1999 Dec 29 : 89(4):210-7
15 Gips H et al., J Endocrinol Invest 1980 Jan-Mar : 3(1):51-
Grino PB et al., Endocrinology 1990 Feb : 126(2):1165-72
Hamada K et al., J Invest Dermatol 1996 May : 106(5):1017-22
Harada N, Biochem Biophys Res Commun 1992 Dec 15 :
189(2):1001-7
20 Harada N et al., Circ Res 1999 Jun 11 : 84(11):1285-91
Hsiang YH et al., J Steroid Biochem 1987 Jan : 26;(1):131-5
Hughes SV et al., Endocrinology 1997 Sep : 138(9):3711-8
Iida S et al., J Clin Endocrinol Metab 1991 Jul : 73(1):192-6
Itami S et al., J Dermatol Sci 1994 Jul;7 Suppl:S98-103
25 Jackson S et al., Br J Obstet Gynaecol 1999 Jul : 106(7):711-
8
Jardinet D et al., Rheumatology (Oxford) 2000 Apr :
39(4):389-92
Kwan G et al., Kidney Int 1996 Oct : 50(4):1173-9
30 Labrie F et al., Ann Endocrinol (Paris) 1995 : 56(1):23-9
Labrie F, Mol Cell Endocrinol 1991 Jul : 78(3):C113-8
Labrie F et al., J Clin Endocrinol Metab 1997 Aug:
82(8):2403-9
Lachgar S et al., J Investig Dermatol Symp Proc 1999 Dec :
35 4(3):290-5

- 42 -

- Lee KS et al., Clin Exp Dermatol 1994 Jul : 19(4):285-8
Leppilahti J and Orava S, Sports Med 1998 Feb : 25(2):79-100
Lespessailles E et al., Joint Bone Spine 2000 : 67(2):119-26
Libby P et al., Curr Opin Lipidol 1996 Oct : 7(5):330-5
5 Libby P, J Intern Med 2000 Mar : 247(3):349-58
Luu-The V et al., Invest Dermatol 1994 Feb : 102(2):221-6
Mestayer C et al., J Clin Endocrinol Metab 1996 May :
81(5):1989-93
Marttunen MB et al., Calcif Tissue Int 1999 Nov : 65(5):365-8
10 Milewich L et al., Placenta 1990 Mar-Apr : 11(2):95-108
Milewich L et al., Ann N Y Acad Sci 1988 : 548:66-89
Muderris II et al., Fertil Steril 2000 May : 73(5):984-7
Nawata H et al., J Steroid Biochem Mol Biol 1995 Jun : 53(1-
6):165-74
15 Neugarten J et al., Am J Physiol 1999 Dec : 277(6 Pt 2):F875-
81
Oikarinen A et al., Br J Dermatol 1998 Dec : 139(6):1106-10
Powell JW and Barber-Foss KD, Am J Sports Med 2000 May-Jun :
28(3):385-91
20 Rittmaster RS et al., J Clin Endocrinol Metab 1987
Jul;65(1):188-93
Roberts AJ et al., Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1995:
5(2):157-76
Sasano H et al., Endocr J 1999 Apr;46(2):233-42
25 Sato T et al., J Dermatol Sci 1999 Feb;19(2):123-5
Schwartz CJ, Am J Cardiol 1993 Feb 25 : 71(6):9B-14B
Sciore P et al., J Orthop Res 1998 Sep : 16(5):604-10
Setnikar I et al., Arzneimittelforschung 1999 Aug :
49(8):708-15
30 Shozu M and Simpson ER, Mol Cell Endocrinol 1998 Apr 30 :
139(1-2):117-29
Silbiger S et al., Kidney Int 1999 Apr : 55(4):1268-76
Sintov A et al., Int J Pharm 2000 Jan 20 : 194(1):125-34
Stanczyk FZ et al., J Steroid Biochem Mol Biol 1990
35 Sep;37(1):129-32

- 43 -

- Svenstrup B et al., J Steroid Biochem 1990 May: 35(6):679-87
Tamaoka Y, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi July 1987:
39(7):1129-36
- Tanaka S et al., Endocrinology May 1996: 137(5):1860-9
- 5 Thiboutot D et al., J Invest Dermatol Sep 1998: 111(3):390-5
Theintz GE et al. Horm Res 1989 : 32(4):124-9
- Whiting DA et al., J Investig Dermatol Symp Proc 1999 Dec :
4(3):282-4
- Wojtys EM et al., Am J Sports Med 1998 Sep-Oct : 26(5):614-9
- 10 Venencie PY et al. , Br J Dermatol 1999 Sep : 141(3):438-46
- Winkler EM et al., Am J Phys Anthropol 1993 Oct : 92(2):155-
64
- Ye F et al., Skin Pharmacol 1997;10(5-6):288-97
- You S et al., Biol Reprod 2000 Jan : 62(1):108-16;
- 15 Zhao Y et al., Mol Endocrinol 1995 Mar : 9(3):340-9;

- 44 -

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen.

10

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz aus der aus Aromatase-Inhibitoren und Anti-Östrogenen bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

15

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz ein Aromatase-Inhibitor ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz aus Soja-Glycine stammt.

20

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz aus Soja-Glycine oxidativ behandelt ist.

25

6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, enthalten ist.

30

7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung sowohl einen Aromatase-Inhibitor als auch ein Anti-Östrogen umfasst.

8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass gleichzeitig oder zusätzlich

- 45 -

eine Hemmung der Bildung und/oder der Wirkung von Dihydrotestosteron erfolgt.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass 5 ein Aromatase-Inhibitor mit einem 5-alpha-Reduktase-Inhibitor kombiniert wird.

10. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine Substanz verwendet wird, die sowohl eine Aromatase- als 10 auch eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung besitzt.

11. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine lokale Applikation erfolgt.

15 12. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie kosmetischen Zwecken dient.

13. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, 20 dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Stabilisierung, zur Vermehrung und/oder zur Restaurierung von Kollagen in einem oder mehreren der folgenden Körperregionen dient: Haut, Bändern, Fascien, Sehnen, Knorpel, Knochen, Zahnbein und den Gefäßwänden von Adern, Venen und der Harnröhre.

25 14. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz in einer Arzneiform enthalten ist, die zur topischen Applikation, zur Injektion, zur Inhalation oder zur Transdermaltherapie geeignet ist.

30 15. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Prophylaxe von Herzinfarkt und Hirninfarkt.

- 46 -

16. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Prophylaxe oder Therapie
5 von Osteoporose.

17. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Prophylaxe oder Therapie
10 von Atherosklerose.

18. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Prophylaxe oder Therapie
15 von Harninkontinenz.

19. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, als Prophylaxe oder Therapie
20 bei übermäßiger Glukokortikoidbildung im Körper, oder als Begleittherapie bei der therapeutischen Anwendung von Glukokortikoiden für die Herabsetzung von Glukokortikoid- assoziierten Nebenwirkungen.

25 20. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Minderung des Haarwachstums bei der Frau.

30 21. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur kosmetischen Behandlung von Falten und/oder Streifen der Haut sowie Erschlaffen der Oberhaut.

- 47 -

22. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, oder einer diese Substanz enthaltenden Zusammensetzung, zur Abmilderung der Sonneneinwirkung auf die Haut.

5

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine Substanz bzw. eine Zusammensetzung verwendet wird, wie sie in einem der Ansprüche 2 bis 10 definiert ist.

10

24. Kosmetikzusammensetzung zur topischen Applikation, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung eine oder mehrere Substanz(en) derart umfasst, dass die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen und gleichzeitig die 15 Bildung und/oder der Wirkung von Dihydrotestosteron gehemmt ist.

25. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass ein Aromatase-Inhibitor mit einem 5-alpha-Reduktase-Inhibitor kombiniert ist.

26. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung eine Substanz umfasst, die sowohl eine Aromatase- als auch eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung besitzt.

- 1/3 -

Fig. 1

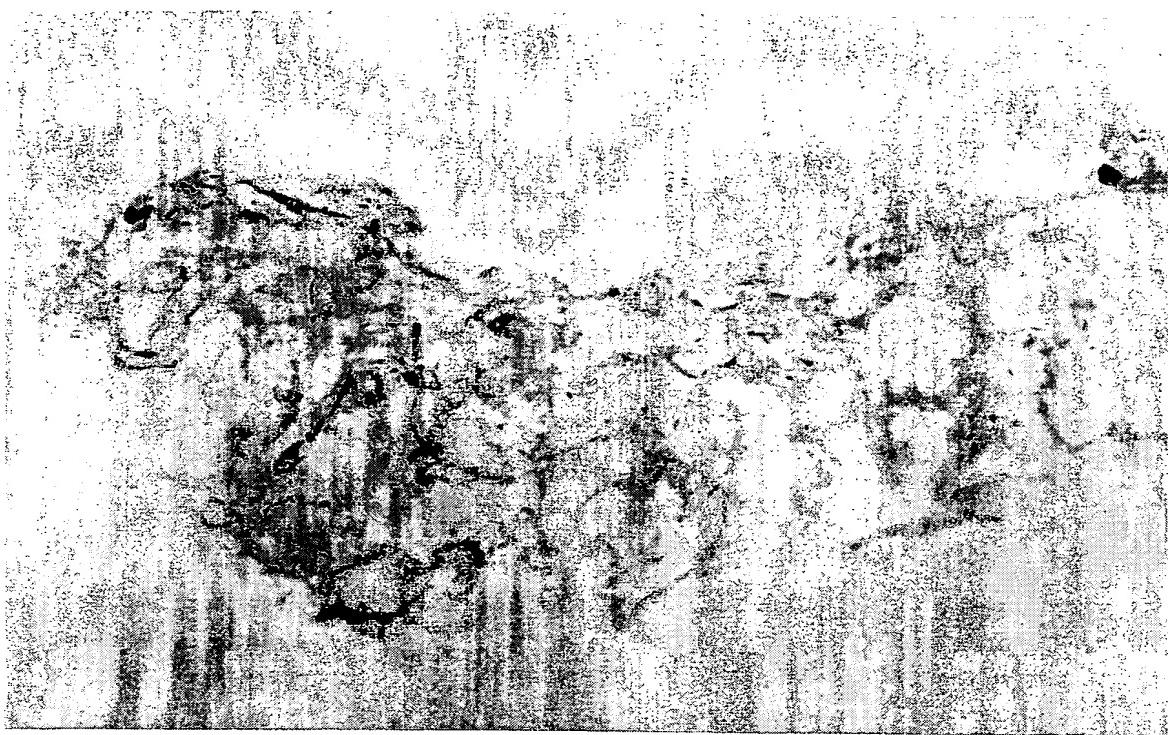
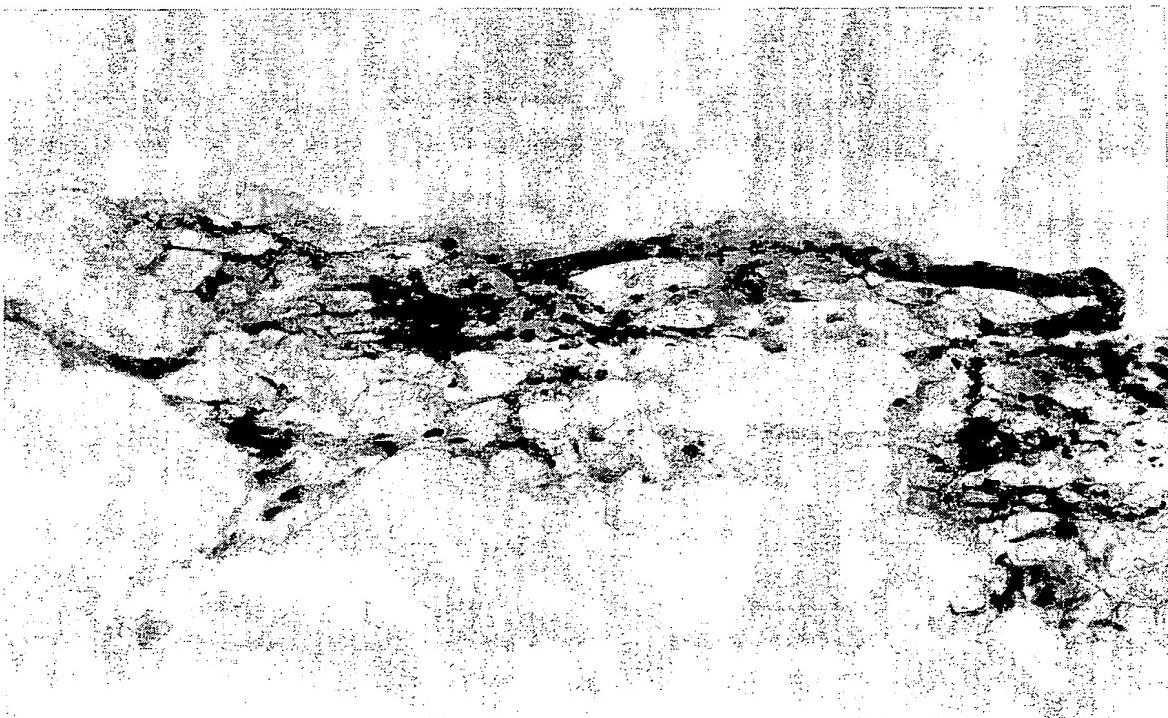


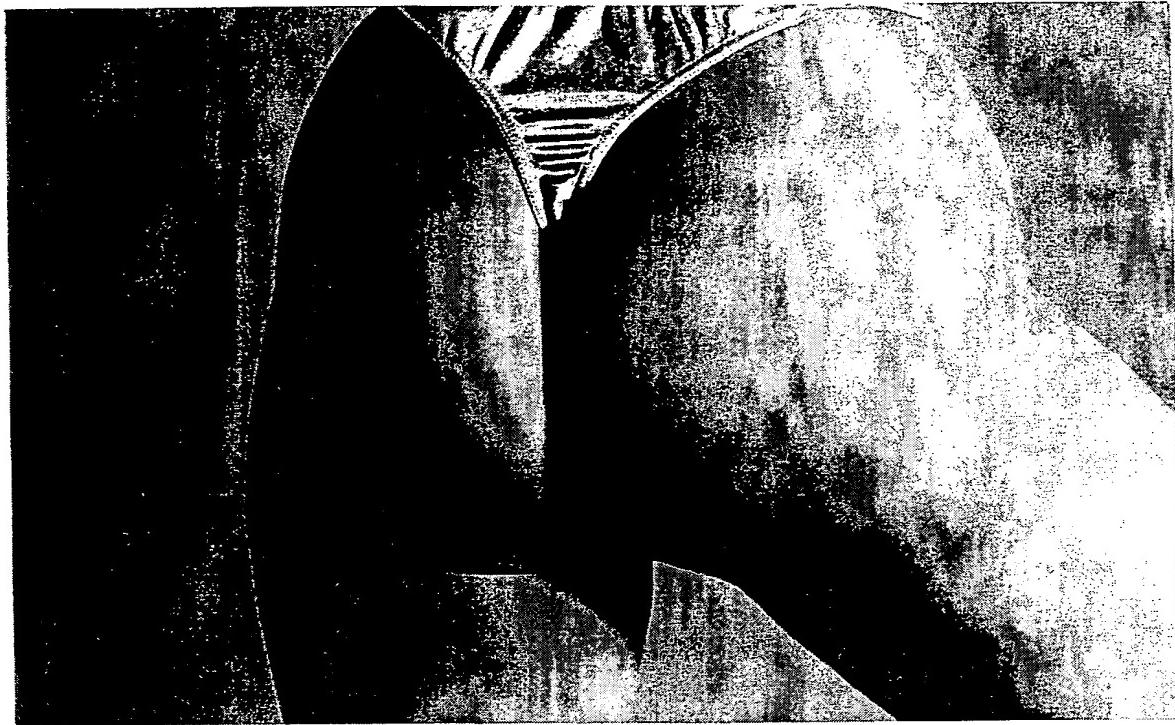
Fig. 2





- 2 / 3 -

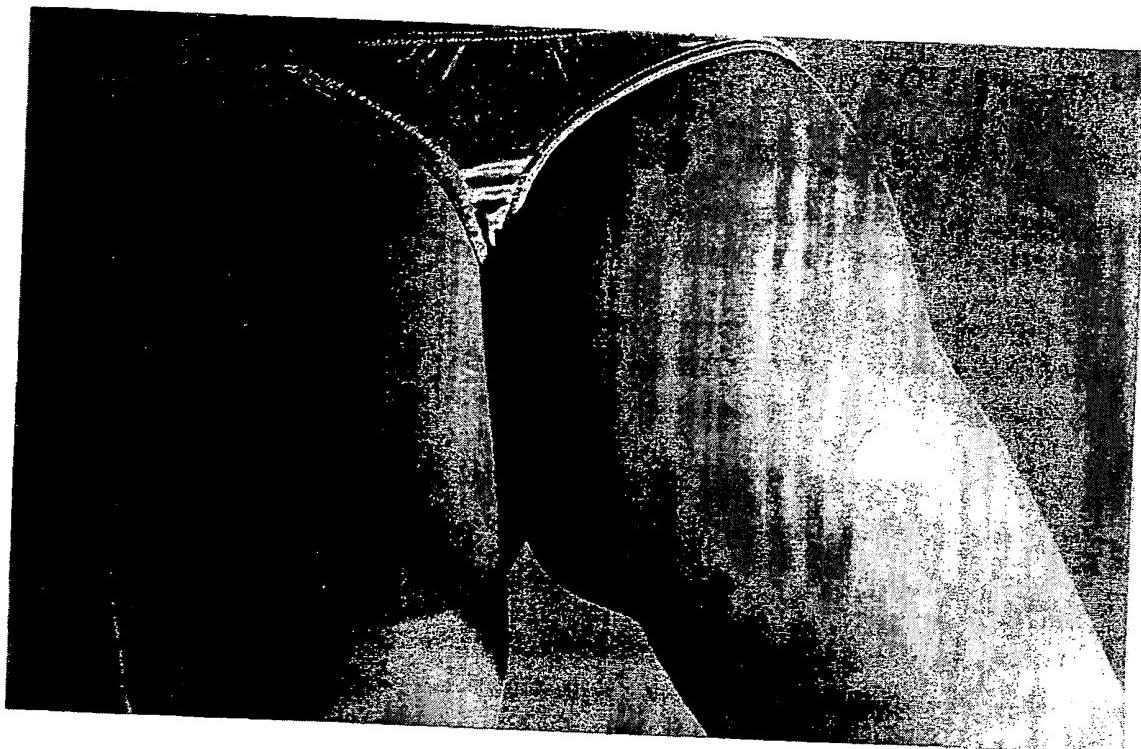
Fig. 3





- 3/3 -

Fig. 4





SW 16-16157 10/049968
EXPRESS MAIL LABEL NO. EL 931635564 US
Attorney Docket No.: 70301/56970
JC13 C'd PCT/PTO 13 FEB 2002

VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Dipl.-Chem. Dr. Andreas OSER , of Harthauser Straße 25d
81545 München
Germany

do hereby verily declare that the attached document is a true
translation of International Application No. PCT/EP00/07315
for SUBSTANCES AND AGENTS FOR POSITIVELY INFLUENCING COLLAGEN

Heinrich WIELAND
made by: In der Wiehre 13, 79221 St. Peter/Germany
Alfred SCHMIDT
Siebenschön 17, 22529 Hamburg/Germany

I hereby declare that all statements made herein of my own
knowledge are true and that all statements made on information
and belief are believed to be true; and further that these state-
ments were made with the knowledge that willful false statements
and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or
both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code
and that such willful false statements may jeopardize the validity
of the application or any patent issued thereon.


Andreas Oser

Date: 29. 1. 2002

101049968

Translation

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

AUG 12 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference WO 27815	FOR FURTHER ACTION SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/07315	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 July 2000 (28.07.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 13 August 1999 (13.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K35/00		
Applicant WIELAND, Heinrich		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>13</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input checked="" type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 January 2001 (17.01.01)	Date of completion of this report 06 December 2001 (06.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07315

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- the international application as originally filed
 the description:

pages _____ 1-39 _____, as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

- the claims:

pages _____ 1-26 _____, as originally filed
 pages _____ , as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

- the drawings:

pages _____ 1/2-2/2 _____, as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

- the sequence listing part of the description:

pages _____ , as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07315

II. Priority

1. This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:

- copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 translation of the earlier application whose priority has been claimed.

2. This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See the supplemental box

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07315

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

 the entire international application. claims Nos. 1-19, 23 concerning IA, 1-26 in part concerning N, IS, IA

because:

 the said international application, or the said claims Nos. 1-19, 23 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See the supplemental box

 the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*): the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed. no international search report has been established for said claims Nos. 1-26 (in part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

 the written form has not been furnished or does not comply with the standard. the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07315

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

See the supplemental box

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II

The claimed priority is only partially valid since the following features are not set out in the priority document:

- inhibition of the formation and/or the effect of dihydrotestosterone (Claim 8),
- combination of an aromatase inhibitor with a 5-alpha-reductase inhibitor (Claims 9, 10, 24-26),
- prevention of cardiac or cerebral infarction (Claim 15),
- prevention or treatment of osteoporosis (Claim 16)
- prevention or treatment of atherosclerosis (Claim 17)
- prevention or treatment of urinary incontinence (Claim 18)
- prevention or treatment for excessive glucocorticoid formation (Claim 19)
- reduction of hair growth in women (Claim 20)
- reduction of exposure to sun on the skin (Claim 22).

The priority of the claims referring to the claims mentioned is therefore only partially or not valid. The same remark applies at least partially to the claims that contain the subjects mentioned.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

As established by the international searching authority, valid Claims 1 to 26 refer to a product/ a compound/ a therapeutic use, each characterised by a desired pharmacological profile, i.e. the activity as an inhibitor of the effect of oestrogens, as aromatase inhibitors and 5-alpha-reductase inhibitors, for restoring collagen. The claims therefore involve all products, diseases, etc. that have this property or quality, whereas the application is supported by the description in the sense of PCT Article 5 only for a limited number of these products etc. In the present case the claims lack the corresponding support and the application does not contain the disclosure required to such a level that it does not seem possible to carry out a useful search over the entire desired protective scope. Despite that, the claims also lack the clarity stipulated in PCT Article 6 since there is an attempt therein to define the use by the result desired in each case. This lack of clarity is such that it makes it impossible to carry out a useful search for the first invention over the entire protective scope desired. Consequently, the search related to the parts of the claims which, in the aforementioned sense, seems to be clearly supported or disclosed, i.e. those parts concerning the products that are established in Claim 4 and in Examples 1 and 5.

Pursuant to PCT Rule 66.1(e), the preliminary examination is restricted to the searched subjects, i.e. **Claims 1 to 26 (in part)**.

Claims 1 to 19, 23 refer to subject matter that is

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 00/07315**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

covered by PCT Rule 67.1(iv) in the opinion of this Examining Authority. Consequently, no report has been established about the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

An objection about the lack of unity of invention was raised during the international search with respect to the present application.

The different inventions/groups of inventions investigated during the international search are:

1. Claims 1 to 14, 23 (in part), 15, 17

Use of aromatase inhibitors for treating cardiac and cerebral infarction and atherosclerosis.

2. Claims 1 to 14, 23 (in part), 16

Use of aromatase inhibitors for treating osteoporosis.

3. Claims 1 to 14, 23 (in part), 18

Use of aromatase inhibitors for treating urinary incontinence.

4. Claims 1 to 14, 23 (in part), 19

Use of aromatase inhibitors for treating excessive glucocorticoid formation.

5. Claims 1 to 14, 23 to 26 (in part), 20 to 22

Use of aromatase inhibitors for cosmetic treatment of hair and skin.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

6. Claims 1 to 14, 23 (in part), 15, 17

Use of anti-oestrogens for treating cardiac and cerebral infarction and atherosclerosis.

7. Claims 1 to 14, 23 (in part), 16

Use of anti-oestrogens for treating osteoporosis.

8. Claims 1 to 14, 23 (in part), 18

Use of anti-oestrogens for treating urinary incontinence.

9. Claims 1 to 14, 23 (in part), 19

Use of anti-oestrogens for treating excessive glucocorticoid formation.

10. Claims 1 to 14, 20 to 23 (in part), 24 to 26

Use of anti-oestrogens for cosmetic treatment of hair and skin.

The problem to be solved by the present invention can therefore be considered to be that of influencing extragonadal sex hormone formation in a favourable manner to produce therapeutic effects.

The solutions proposed for this problem in the present application are the use of anti-oestrogen compounds and

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

aromatase inhibitors that have the capacity to influence collagen-containing body parts.

The use of anti-oestrogen compounds and aromatase inhibitors is claimed for treating:

- 1) infarction and atherosclerosis
- 2) osteoporosis
- 3) urinary incontinence
- 4) excessive glucocorticoid formation
- 5) cosmetic problems of skin and hair.

A pharmaceutical use of anti-oestrogen compounds is already known.

For example,

EP 0776661: Use of anti-oestrogen compounds to treat collagen diseases.

The use of anti-oestrogen compounds to influence collagen-containing body parts is already disclosed and cannot therefore act as a single general inventive concept as defined in PCT Rule 13 that represents the technical relationship between the claimed inventions. The use of aromatase inhibitors to treat some of these diseases is already known.

For example,

WO 96 08231: Use of aromatase inhibitors to reduce hair growth.

DE 3338212: Use of aromatase inhibitors to treat infarction. The concept of using aromatase inhibitors and anti-oestrogens to treat these diseases is already disclosed and cannot therefore act as a single general inventive concept as defined in PCT Rule 13 that

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

represents the technical relationship between the claimed inventions.

The claimed inventions are simply alternative solutions that are each characterised by their own special technical features. There is no other technical feature in the present application that determines a technical relationship among the inventions in the form of a "particular technical feature". The requirement for unity of invention pursuant to PCT Rule 13 is therefore not satisfied.

The individual inventions are identified as the different aforementioned subjects.

The applicant was not requested to delimit the application or to pay additional examination fees.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 00/07315
--

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>18, 19 (in part)</u>	YES
	Claims	<u>1-17, 20-26 (in part)</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-26 (in part)</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>20-22, 24-26 (in part)</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Due to the objections raised in Box III with respect to clarity of the present application, this statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability is only established for **Claims 1 to 26 (in part)**.

1. This report makes reference to the following documents; where it is not otherwise indicated, the international search report citations are considered relevant.

- D1 DATABASE CHEMAB [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US; MORITA, KYOKO ET AL: "Effect of soybean isoflavone on bone metabolism" retrieved from STN Database accession no. 133:16833 XP002161790 & DAIZU TANPAKUSHITSU KENKYU (1999), 2,76-82,
- D2 EP-A-0 776 661 (ORION YHTYMAE OY; NIPPON KAYAKU KK (JP)) 4 June 1997 (1997-06-04)
- D3 DE-A-33 38 212 (SCHERING AG) 25 April 1985 (1985-04-25)
- D4 WO-A-96 08231 (UNIV SHEFFIELD; MESSENGER ANDREW GUY (GB)) 21 March 1996 (1996-03-21)
- D5 WO-A-97 36570 (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B;

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9 October
1997 (1997-10-09) additional relevant passages:
Example 3

- D6 WO-A-91 00731 (ENDORECHERCHE INC) 24 January
1991 (1991-01-24)
- D7 WO-A-92 18132 (MERCK & CO INC) 29 October 1992
(1992-10-29)
- D8 US-A-5 906 987 (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25 May
1999 (1999-05-25)
- D9 US-A-5 280 035 (BOHLMANN ROLF ET AL) 18 January
1994 (1994-01-18) further relevant passages:
column 3, lines 36 to 52, column 6, lines 7 to
19
- D10 EP-A-0 684 235 (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29
November 1995 (1995-11-29)
- D11 US-A-5 494 899 (KINCADE PAUL W ET AL) 27
February 1996 (1996-02-27)
- D12 THESEN: "formestane, a new aromatase inhibitor"
PHARM. ZTG., vol. 141, no. 26, 1996, pages 32
to 40, XP000986872.

2. Novelty (PCT Article 33(2))

The following points should be taken into consideration for the assessment of novelty:
The applicant has shown that particular diseases like osteoporosis, cardiac infarction, cerebral infarction and atherosclerosis can be treated by oestrogen inhibitors by way of the mechanism of stabilising, increasing or restoring of collagen. However, the knowledge of the involved mechanism would only improve understanding of the associated treatment, and a person skilled in the art would not change his/her treatment. Identifying the mechanism can therefore not re-establish the novelty of the

treatment methods.

Disclosing the treatment of the diseases mentioned by representing the functionally defined substance class is therefore prejudicial to novelty for independent Claim 1.

The following claims are anticipated by the prior art and are therefore not novel, as defined in PCT Article 33(2):

Claims 1 to 3, 13, 14 by the documents D3, D4, D5, D8, D9 and D11.

Claims 4, 5, 7 by D5, **Claim 6** by D5, D9, **Claim 11** by D3, D4, D5, D9, **Claim 12** by D4, D5, D9, **Claims 8, 9 and 10** by D5, D8, **Claim 15** by D3 and D9, **Claim 16** by D6, D11, **Claim 17** by D8, **Claim 20** by D12, **Claims 21, 22** by D5, **Claim 23** by D3, D5, D8, D9, D11, **Claims 24 to 26** by D5, D7.

The technical features of **Claims 18, 19 (in part)** are not described in the cited prior art and therefore seem to be novel, as defined in PCT Article 33(2).

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

The technical effect of **Claims 18 and 19** was not substantiated but simply involves purely theoretical observations. These claims cannot therefore be said to involve inventive step.

Moreover, **Claim 19** is not inventive in relation to D10.

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

The PCT Contracting States do not have uniform

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 00/07315

criteria for assessing the industrial applicability of **Claims 1 to 19, 23 to 26 (in part) in their present form.** Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07315

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

Application no. Patent no.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
WO9962480	09/12/1999	28/05/1999	29/05/1998
WO9962459	09/12/1999	03/06/1999	05/06/1998
US5972921	26/10/1999	12/12/1997	

101049968

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT**RECEIVED**PCT/EP02/2900
MAY 17 2002 REC 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
PRÜFUNGSBERICHT PCT/EP00/2900

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T10

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO 27815	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 28/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 13/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/00		
Anmelder WIELAND, Heinrich et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 13 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input checked="" type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Langer, A Tel. Nr. +49 89 2399 7809





**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315

I. Grundlag des B richts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17): Beschreibung, Seiten:*)

1-39 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-26 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/2-2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

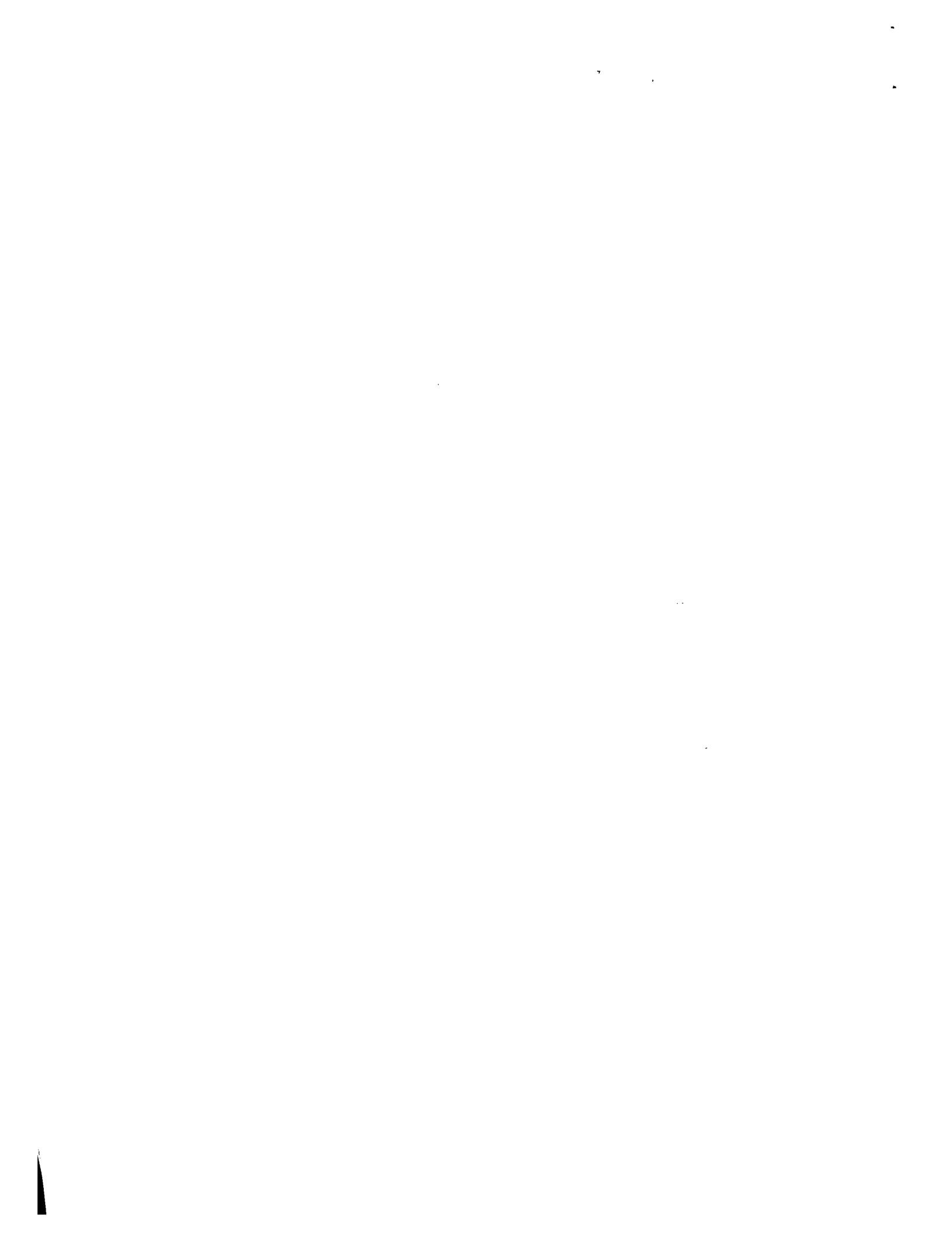
Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

II. Priorität

1. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:
- Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.
 - Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.
2. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig herausgestellt hat.

Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
siehe Beiblatt

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
- die gesamte internationale Anmeldung.
 - Ansprüche Nr. 1-19, 23 bezüglich IA, 1-26 teilweise bezüglich N, IS, IA.

Begründung:

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-19, 23 bezüglich IA beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315

oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-26 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - die Ansprüche eingeschränkt.
 - zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - erfüllt ist
 - aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
 - alle Teile.
 - die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfindungsrischigen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 18, 19 (teilweise) Nein: Ansprüche 1-17, 20-26 (teilweise)
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-26 (teilweise)
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 20-22, 24-26 (teilweise) Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt



Zu Punkt II

Priorität

Die beanspruchte Priorität ist nur teilweise gültig, da folgende Merkmale im Prioritätsdokument nicht aufgeführt sind:

- Hemmung der Bildung und/oder der Wirkung von Dihydrotestosteron (Anspruch 8),
- Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem 5-alpha-Reduktase-Inhibitor (Ansprüche 9,10, 24-26),
- Prophylaxe von Herz- oder Hirninfarkt (Anspruch 15),
- Prophylaxe oder Therapie von Osteoporose (Anspruch 16)
- Prophylaxe oder Therapie von Atherosklerose (Anspruch 17)
- Prophylaxe oder Therapie von Harninkontinenz (Anspruch 18)
- Prophylaxe oder Therapie bei übermäßiger Glukokortikoidbildung (Anspruch 19)
- Verminderung des Haarwachstums der Frau (Anspruch 20)
- Abmilderung des Sonneneinwirkung auf die Haut (Anspruch 22).

Die Priorität der sich auf die genannten Ansprüche beziehenden Ansprüche ist daher gar nicht oder nur teilweise gültig. Das Gleiche gilt zumindest teilweise für die Ansprüche, die die genannten Gegenstände enthalten.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Wie von der Internationalen Recherchenbehörde festgestellt, beziehen sich die geltenden Patentansprüche 1-26 auf ein Produkt/eine Verbindung/eine therapeutische Verwendung, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als Hemmer der Wirkung von Östrogenen, als Aromatase-Inhibitoren, als 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, zur Restaurierung von Kollagen. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, Krankheiten, u.s.w. die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Falls fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem

solchen Maße, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Dessen ungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verwendung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche für die erste Erfindung über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte, die in Anspruch 4 und in den Beispielen 1 und 5 festgelegt sind.

Gemäß Regel 66.1(e) PCT wird die vorläufige Prüfung auf die recherchierten Gegenstände beschränkt, nämlich **Ansprüche 1-26 (teilweise)**.

Die **Ansprüche 1-19, 23** beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Bezüglich der vorliegenden Anmeldung wurde während der internationalen Recherche ein Einwand wegen mangelnder Einheitlichkeit erhoben.

Die während der internationalen Recherche ermittelten verschiedenen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen sind:

1. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 15, 17

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.

2. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 16

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Osteoporose.

3. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 18

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Harninkontinenz.

4. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 19

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von übermäßiger Glukokortikoidbildung.

5. Ansprüche 1-14, 23-26 (teilweise), 20-22

Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur kosmetischen Behandlung des Haars und der Haut.

6. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 15, 17

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.

7. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 16

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Osteoporose.

8. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 18

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Harninkontinenz.

9. Ansprüche 1-14, 23 (teilweise), 19

Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von übermäßiger Glukokortikoidbildung.

10. Ansprüche 1-14, 20-23 (teilweise), 24-26

Verwendung von Anti-Estrogenen zur kosmetischen Behandlung des Haars und der Haut.

Die durch die gegenwärtige Anmeldung zu lösende Aufgabe ist, die extragonadale Sexualhormonbildung günstig zu beeinflussen, um therapeutische Effekte zu ermöglichen.

Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagenen Lösungen für die Aufgabe sind die Verwendung von anti-östrogenen Verbindungen und Aromatase-Inhibitoren, die die Fähigkeit zur Beeinflussung der Kollagen-haltigen Körperteile besitzen.

Beansprucht wird die Verwendung von anti-östrogenen Verbindungen und Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von:

- 1) Infarkt und Atherosklerose
- 2) Osteoporose
- 3) Harninkontinenz
- 4) übermäßiger Glukokortikoidblidung
- 5) kosmetische Probleme der Haut und des Haars.

Eine pharmazeutische Verwendung für anti-östrogene Verbindungen ist schon bekannt. Siehe z.B.:

EP0776661: Verwendung von anti-östrogenen Verbindungen zur Behandlung von Kollagen-Erkrankungen.

Die Verwendung von anti-östrogenen Verbindungen zur Beeinflussung der Kollagen-haltigen Körperteile ist schon offenbart und kann daher nicht als einzige allgemeine erfinderische Idee im Sinne von Regel 13 PCT dienen, die den technischen Zusammenhang zwischen den beanspruchten Erfindungen darstellt.

Die Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung einiger dieser Krankheiten ist schon bekannt.

Siehe z.B.:

WO9608231: Verwendung von Aromatase-Hemmern zur Minderung des Haarwachstums.

DE3338212: Verwendung von Aromatase-Hemmern zur Behandlung von Infarkt.

Die Idee, Aromatase-Inhibitoren ad Anti-Östrogene zur Behandlung solcher Krankheiten zu verwenden ist schon offenbart und kann daher nicht als einzige allgemeine erfinderische Idee im Sinne von Regel 13 PCT dienen, die den technischen

Zusammenhang zwischen den beanspruchten Erfindungen darstellt.

Die beanspruchten Erfindungen stellen rein alternative Lösungen dar, die jeweils gekennzeichnet sind durch ihre eigenen besonderen technischen Merkmale: Es gibt in der vorliegenden Anmeldung kein weiteres technisches Merkmal, das als "besonderes technisches Merkmal" einen technischen Zusammenhang zwischen den Erfindungen bestimmt. Das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach Regel 13 PCT ist daher nicht erfüllt.

Die einzelnen Erfindungen werden als die verschiedenen o.g. Gegenstände identifiziert.

Der Antragsteller wurde nicht aufgefordert, die Anmeldung einzuschränken oder zusätzliche Prüfungsgebühren zu entrichten.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Wegen der unter Punkt III aufgeführten Einwände hinsichtlich Klarheit der vorliegenden Anmeldung wird diese Feststellung bezüglich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit nur für die **Ansprüche 1-26 (teilweise)** erstellt.

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen; sofern nicht anderweitig angegeben, werden die im Internationalen Recherchenbericht zitierten Passagen als die relevanten angesehen.

- D1: DATABASE CHEMAB [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORITA, KYOKO ET AL: 'Effect of soybean isoflavone on bone metabolism' retrieved from STN Database accession no. 133:16833 XP002161790 & DAIZU TANPAKUSHITSU KENKYU (1999), 2, 76-82,
- D2: EP-A-0 776 661 (ORION YHTYMAE OY ;NIPPON KAYAKU KK (JP)) 4. Juni 1997 (1997-06-04)

- D3: DE 33 38 212 A (SCHERING AG) 25. April 1985 (1985-04-25)
- D4: WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD ;MESSENGER ANDREW GUY (GB))
21. März 1996 (1996-03-21)
- D5: WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT
ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9. Oktober 1997 (1997-10-09)
zusätzliche relevante Passagen: Beispiel 3
- D6: WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24)
- D7: WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29. Oktober 1992 (1992-10-29)
- D8: US-A-5 906 987 (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25. Mai 1999 (1999-05-25)
- D9: US-A-5 280 035 (BOHLMANN ROLF ET AL) 18. Januar 1994 (1994-01-18)
weitere relevante Passagen: Spalte 3, Zeile 36-52, Spalte 6, Zeile 7-19
- D10: EP-A-0 684 235 (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29. November 1995 (1995-
11-29)
- D11: US-A-5 494 899 (KINCADE PAUL W ET AL) 27. Februar 1996 (1996- 02-
27)
- D12: THESEN: 'formestane, a new aromatase inhibitor' PHARM. ZTG., Bd. 141,
Nr. 26, 1996, Seiten 32-40, XP000986872

2. Neuheit (Art. 33 (2) PCT)

Für die Beurteilung der Neuheit ist folgendes zu berücksichtigen:

Der Antragsteller hat gezeigt, dass bestimmte Krankheiten wie Osteoporose, Herzinfarkt, Hirninfarkt und Atherosklerose durch Östrogeninhibitoren über den Mechanismus Stabilisierung, Vermehrung oder Restaurierung von Kollagen behandelt werden können.

Die Kenntnis des involvierten Mechanismus würde jedoch nur ein besseres Verständnis der angewandten Therapie vermitteln, der Fachmann würde jedoch seine Therapie nicht ändern. Die Identifizierung des Mechanismus kann daher die Neuheit der Behandlungsmethode nicht wiederherstellen.

Eine Offenbarung der Behandlung der genannten Krankheiten durch Vertreter der funktionell definierten Substanzklasse ist daher neuheitsschädlich für den unabhängigen Anspruch 1.

Folgende Ansprüche werden vom Stand der Technik vorweggenommen und sind daher nicht neu im Sinne des Art. 33 (2) PCT:

Ansprüche 1-3, 13, 14 durch die Dokumente D3, D4, D5, D8, D9, D11,
Ansprüche 4, 5, 7 durch Dokument D5, **Anspruch 6** durch die Dokumente D5, D9, **Anspruch 11** durch die Dokumente D3, D4, D5, D9, **Anspruch 12** durch die Dokumente D4, D5, D9 **Ansprüche 8, 9 und 10** durch die Dokumente D5, D8, **Anspruch 15** durch Dokumente D3 und D9, **Anspruch 16** durch die Dokumente D6, D11, **Anspruch 17** durch Dokument D8, **Anspruch 20** durch Dokument D12, **Ansprüche 21, 22** durch Dokument D5, **Anspruch 23** durch die Dokumente D3, D5, D8, D9, D11, **Ansprüche 24-26** durch die Dokumente D5, D7.

Die technischen Merkmale der **Ansprüche 18, 19 (teilweise)** werden im zitierten Stand der Technik nicht beschrieben und erscheinen daher neu im Sinne des Art. 33 (2) PCT.

3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33 (3) PCT)

Der technische Effekt der **Ansprüche 18 und 19** wurde nicht substantiiert sonder beruht auf rein theoretischen Betrachtungen. Erfinderische Tätigkeit kann für diese Ansprüche daher nicht anerkannt werden.

Der **Anspruch 19** ist darüberhinaus nicht erforderlich gegenüber dem Dokument D10.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Art. 33 (4) PCT)

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden **Ansprüche 1-19, 23-26 (teilweise)** gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07315

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO 9962480	09/12/1999	28/05/1999	29/05/1998
WO 9962459	09/12/1999	03/06/1999	05/06/1998
US 5972921	26/10/1999	12/12/1997	

100

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWAHLRECHTS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO 27815	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/07315	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 28/07/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/08/1999
Anmelder WIELAND, Heinrich		
<p>Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.</p> <p>Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt <u>8</u> Blätter. <input checked="" type="checkbox"/> Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.</p>		
<p>1. Grundlage des Berichts</p> <p>a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.</p> <p><input type="checkbox"/> Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.</p> <p>b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das</p> <p><input type="checkbox"/> in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.</p> <p><input type="checkbox"/> zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.</p> <p><input type="checkbox"/> bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.</p> <p><input type="checkbox"/> bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).</p> <p>4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung</p> <p><input type="checkbox"/> wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt: SOJA - GLYCINE EXTRACTEN UND AROMATASE - HEMENDERN ZUR POSITIVEN BEEINFLUSSUNG VON KOLLAGEN</p> <p>5. Hinsichtlich der Zusammenfassung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.</p> <p><input type="checkbox"/> wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.</p> <p>6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. <u>1</u></p> <p><input type="checkbox"/> wie vom Anmelder vorgeschlagen</p> <p><input type="checkbox"/> weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.</p> <p><input type="checkbox"/> weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.</p> <p><input type="checkbox"/> keine der Abb.</p>		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/07315**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1–23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. – weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung gemäß Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatte.

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Fortsetzung von Feld I.2	
<p>Die geltenden Patentansprüche 1-26 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung/eine therapeutische Verwendung, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als Hemmer der Wirkung von Oestrogenen, als Aromatase-Inhibitoren, als 5-alpha reduktase-Inhibitoren, zur Restaurierung von Kollagen.</p> <p>Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, Krankheiten, u.s.w. die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche für die erste Erfindung über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte festgelegten in der Ansprüche 4 und in Beispiele 1 und 5.</p>	
<p>Ansprüche völlig gesucht: keine. Ansprüche nicht völlig gesucht: 1-26.</p>	
<p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
	Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:
1. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),15,17	Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.
2. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),16	Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Osteoporose.
3. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),18	Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Harninkontinenz.
4. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),19	Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von übermassiger Glukokortikoidbildung.
5. Ansprüche: 1-14,23-26 (teilweise),20-22	Verwendung von Aromatase-Inhibitoren zur kosmetischen Behandlung der Haar und der Haut.
6. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),15,17	Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Herz- und Hirninfarkt und Atherosklerose.
7. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),16	Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Osteoporose.
8. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),18	Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von Harninkontinenz.
9. Ansprüche: 1-14,23 (teilweise),19	Verwendung von Anti-Estrogenen zur Behandlung von

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Übermassiger Glukokortikoidbildung.</p> <p>10. Ansprüche: 1-14,20-23 (teilweise),24-26</p> <p>Verwendung von Anti-Estrogenen zur kosmetischen Behandlung der Haut und der Haar.</p>	



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/EP 00/07315

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61P17/00 A61P19/10 A61P9/10 A61P13/12 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 99 62480 A (BONTE FREDERIC ;DUMAS MARC (FR); PERRIER PIERRE (FR); DIOR CHRISTI) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 1, Zeile 1 – Zeile 30 Seite 15, Absatz 2 Seite 2, Zeile 19 – Zeile 28 ---	1-14,23, 24
P, X	WO 99 62459 A (NUTRAMAX LAB INC) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 7, Zeile 8 Seite 15, Absatz 2 ---	1-14,23, 24 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. September 2001	09.10.01
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/07315

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X ✓	DATABASE CHEMAB 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORITA, KYOKO ET AL: "Effect of soybean isoflavone on bone metabolism" retrieved from STN Database accession no. 133:16833 XP002161790 Zusammenfassung & DAIZU TANPAKUSHITSU KENKYU (1999), 2, 76-82, ---	1-14
X	EP 0 776 661 A (ORION YHTYMAE OY ;NIPPON KAYAKU KK (JP)) 4. Juni 1997 (1997-06-04) Seite 2, Absatz 1 - Absatz 2 Ansprüche 1,2,4,6,8,18 ---	1,2,6-8, 11-14,24
X	DE 33 38 212 A (SCHERING AG) 25. April 1985 (1985-04-25) Seite 6, Zeile 1 - Zeile 20 Seite 4, Absatz 2 ---	1-8,11, 13-15,24
X	WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD ;MESSENGER ANDREW GUY (GB)) 21. März 1996 (1996-03-21) Seite 9, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 2, Absatz 1 Seite 13, Zeile 17 -Seite 14, Zeile 20 Seite 18, Absatz 4 Ansprüche 1,26 ---	1-8,11, 12,14, 20,24
X	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9. Oktober 1997 (1997-10-09) Seite 7, Absatz 3 Seite 9, Absatz 1 Ansprüche 1,6,10 ---	1-14,21, 23,24
X	WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Ansprüche 1,109-116 ---	24-26
X	WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29. Oktober 1992 (1992-10-29) Ansprüche 1,8 ---	24-26
P,X	US 5 972 921 A (HALONEN KAIJA ET AL) 26. Oktober 1999 (1999-10-26) Spalte 5, Zeile 20 - Zeile 33 Spalte 6, Zeile 32 - Zeile 48 ---	1-3,14, 18,23,24
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07315

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 906 987 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25. Mai 1999 (1999-05-25) , Satz 49 – Satz 56 Spalte 9, Zeile 19 – Zeile 38 Ansprüche 1,16,19 ---	1-3,6, 14-17,24
X	US 5 280 035 A (BOHLMANN ROLF ET AL) 18. Januar 1994 (1994-01-18) Spalte 3, Zeile 63 – Zeile 68 Spalte 6, Zeile 25 – Zeile 35 Ansprüche 10,12 ---	1-3,6, 14,15,24
X	EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29. November 1995 (1995-11-29) Seite 3, Zeile 11 – Zeile 43 ---	1-3,6, 14,19,24
X	US 5 494 899 A (KINCADE PAUL W ET AL) 27. Februar 1996 (1996-02-27) Ansprüche 1,8 Spalte 2, Zeile 6 – Zeile 20 ---	1-3,6, 11-14, 16,23,24
X ✓	THESEN: "formestane, a new aromatase inhibitor" PHARM. ZTG., Bd. 141, Nr. 26, 1996, Seiten 32-40, XP000986872 Seite 32, Spalte 2, Absatz 2 Seite 36, Spalte 3, Absatz 2 -Seite 37, Spalte 1, Absatz 1 -----	1-3,6, 11-14, 20,23,24



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9962480	A	09-12-1999	FR EP WO	2779058 A1 1079797 A2 9962480 A2	03-12-1999 07-03-2001 09-12-1999
WO 9962459	A	09-12-1999	AU EP WO	4411599 A 1083929 A2 9962459 A2	20-12-1999 21-03-2001 09-12-1999
EP 0776661	A	04-06-1997	EP AT AU CA CN DE DE DK EP ES GR WO JP NO US US	0776661 A1 177008 T 5286693 A 2148006 A1 1100930 A ,B 69323759 D1 69323759 T2 667768 T3 0667768 A1 2128441 T3 3029682 T3 9409764 A1 6206831 A 951596 A 6184253 B1 5886049 A	04-06-1997 15-03-1999 24-05-1994 11-05-1994 05-04-1995 08-04-1999 22-07-1999 27-09-1999 23-08-1995 16-05-1999 30-06-1999 11-05-1994 26-07-1994 26-04-1995 06-02-2001 23-03-1999
DE 3338212	A	25-04-1985	DE	3338212 A1	25-04-1985
WO 9608231	A	21-03-1996	AT AU AU CA DE EP WO GB JP NZ US	197889 T 705118 B2 3525395 A 2200085 A1 69519582 D1 0777458 A1 9608231 A1 2295088 A ,B 10508828 T 292940 A 6020327 A	15-12-2000 13-05-1999 29-03-1996 21-03-1996 11-01-2001 11-06-1997 21-03-1996 22-05-1996 02-09-1998 23-12-1998 01-02-2000
WO 9736570	A	09-10-1997	AT AU DE WO EP ES JP US	200978 T 1793397 A 59703511 D1 9736570 A1 0907351 A1 2156361 T3 2001500841 T 5945109 A	15-05-2001 22-10-1997 13-06-2001 09-10-1997 14-04-1999 16-06-2001 23-01-2001 31-08-1999
WO 9100731	A	24-01-1991	AT AU AU CA WO DE DE DK EP EP	177949 T 5217493 A 643445 B2 2062973 A1 9100731 A1 69033020 D1 69033020 T2 480950 T3 0480950 A1 0857487 A2	15-04-1999 10-02-1994 18-11-1993 08-01-1991 24-01-1991 29-04-1999 05-08-1999 11-10-1999 22-04-1992 12-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9100731	A		EP 0943328 A2 ES 2133270 T3 HU 60138 A2 IE 902459 A1 IL 94990 A JP 4506798 T NZ 234414 A US 5595985 A US 5817649 A ZA 9005312 A	22-09-1999 16-09-1999 28-08-1992 13-02-1991 10-01-1997 26-11-1992 28-05-1999 21-01-1997 06-10-1998 26-02-1992
WO 9218132	A	29-10-1992	AU 1893492 A IE 921239 A1 PT 100388 A WO 9218132 A1 ZA 9202810 A	17-11-1992 21-10-1992 30-07-1993 29-10-1992 25-11-1992
US 5972921	A	26-10-1999	AU 1489799 A BR 9813534 A CN 1281361 T EP 1043993 A2 WO 9930708 A2 HU 0100762 A2 NO 20002960 A PL 341653 A1	05-07-1999 14-11-2000 24-01-2001 18-10-2000 24-06-1999 28-08-2001 14-08-2000 23-04-2001
US 5906987	A	25-05-1999	AU 6693898 A WO 9840075 A1	29-09-1998 17-09-1998
US 5280035	A	18-01-1994	DE 3926365 A1 US 5411982 A AT 122662 T AU 634266 B2 AU 6019490 A CA 2022682 A1 CN 1049157 A ,B DD 296917 A5 WO 9101975 A1 DE 59009084 D1 DK 411735 T3 EP 0411735 A1 ES 2074530 T3 FI 970166 A HU 59911 A2 HU 217126 B IE 902843 A1 IL 95279 A JP 5501104 T NO 301115 B1 NO 964916 A PT 94884 A ,B US 5135937 A ZA 9006150 A	07-02-1991 02-05-1995 15-06-1995 18-02-1993 07-02-1991 05-02-1991 13-02-1991 19-12-1991 21-02-1991 22-06-1995 16-10-1995 06-02-1991 16-09-1995 15-01-1997 28-07-1992 29-11-1999 27-02-1991 30-03-1995 04-03-1993 15-09-1997 03-02-1992 18-04-1991 04-08-1992 29-05-1991
EP 0684235	A	29-11-1995	AU 682947 B2 AU 2033295 A CA 2150326 A1 EP 0684235 A1	23-10-1997 07-12-1995 28-11-1995 29-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

/EP 00/07315

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0684235	A		JP 8041032 A US 5587392 A	13-02-1996 24-12-1996
US 5494899	A	27-02-1996	WO 9422451 A1 US 5554595 A	13-10-1994 10-09-1996

